

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Cirugía



**MARCADORES TUMORALES SÉRICOS EN CARCINOMA
BRONCOGÉNICO . VALOR PREDICTIVO PARA
EXTENSIÓN ANATÓMICA COMO FACTORES
PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

María del Carmen Marrón Fernández

Bajo la dirección de los doctores
Ángel López Encuentra
Felipe de la Cruz Vigo

Madrid, 2011

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía

TESIS DOCTORAL

**MARCADORES TUMORALES SÉRICOS
EN CARCINOMA BRONCOGÉNICO.
VALOR PREDICTIVO PARA
EXTENSIÓN ANATÓMICA Y
COMO FACTORES PRONÓSTICOS
DE SUPERVIVENCIA.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

María del Carmen Marrón Fernández

Directores:

Dr. D. Ángel López Encuentra
Dr. D. Felipe de la Cruz Vigo

Madrid, 2011

AGRADECIMIENTOS

Los conocimientos y dedicación del Dr. López Encuentra al cáncer de pulmón son de sobra conocidos, agradecerle haberme ilusionado con el estudio de esta enfermedad y la dirección de esta tesis.

Al Dr. Cruz Vigo, en su servicio aprendí las primeras técnicas quirúrgicas, hice mi primera comunicación a un congreso y gracias a su labor docente siempre me he sentido apoyada en la tarea de terminar esta tesis.

Al Dr. de la Cruz Bertolo, miembro de la reconocida Unidad de Epidemiología del Hospital Universitario 12 de Octubre, que desde hace años desarrolla el tema de esta tesis sobre cáncer de pulmón. En este tiempo he descubierto que por más cursos que yo hiciera sobre metodología de la investigación y lectura crítica de la literatura, habría algo que sólo su capacidad analítica haría despertar en mí algo de fundamento para futuras decisiones clínicas, él me ha enseñado a calificar la incertidumbre.

A D. David Lora, matemático y estadístico de la Unidad de Epidemiología, capaz de hacer fácil lo complejo y complejo lo complejo, gracias por su trabajo.

Al Servicio de Medicina Nuclear, a la Dra. Juana Estenoz y a la Dra. Blanca Ortuño por su desinteresada colaboración.

Al Servicio de Cirugía de Tórax, a mi dos Jefes de Servicio, al Dr. Toledo y al Dr. Martín de Nicolás que ha gastado muchas horas enseñándome cirugía, cuyo buen hacer clínico supera aun más a su maravillosa habilidad quirúrgica. Al Dr. Díaz-Hellín gran colega y mejor ser humano, al Dr. Gámez que nos ha incorporado una nueva disciplina quirúrgica. Al resto de mis colegas cirujanos de tórax, a las enfermeras, auxiliares, celadores, secretarios, de la planta, el quirófano y la consulta, les agradezco su quehacer diario y que me hayan ayudado y hecho parte de su equipo. Al profesor Gonzalo Varela que durante mis años de estudiante me enseñó cuantos caminos tenían los enfermos y sus enfermedades.

Al personal de la biblioteca, alma mater de cualquier investigación, su calidad y calidez le honra, desde Wigberta Martín a Gema Serrano.

Al Hospital Universitario 12 de Octubre por su labor docente, clínica e investigadora. A los pacientes, a los enfermos de cáncer de pulmón, al esfuerzo y la esperanza que todos ponemos en mejorar su presente y su futuro.

A los que siempre han infundido en mí el amor a los libros, mis padres Carmen y Orencio. A mis hermanos José, Elisa y Yolanda que han creído en mi trabajo.

A mi marido José Pérez-Regadera, cuya compañía me alienta y me ha regalado horas y horas de estudio. A mis hijos José y Pablo que son el futuro.

RESUMEN

El cáncer es la primera causa de muerte en el mundo, siendo el cáncer de pulmón el que presenta mayor incidencia y mayor mortalidad.

Los pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico (CBNM) con estadios tumorales iniciales: IA (T1a T1b N0M0) y IB (T2aN0M0), representan en torno al 25% del total. En ellos, el tratamiento quirúrgico es el que ha conseguido mejores resultados, con supervivencia a 5 años del 70-85%.

Los marcadores tumorales séricos (MTS) son elementos bioquímicos resultantes de la lisis de células tumorales o de la respuesta del huésped al tumor. El SCC, TPA, CYFRA o CEA, pudieran estar relacionados con los tumores del tipo CBNM.

El estudio se ha realizado en una cohorte de 234 pacientes intervenidos entre 1993 y 1997, en los que se ha realizado un estudio de supervivencia a 10 años. En esta cohorte de pacientes, estadificados clínicamente (cTNM), se ha estudiado si los MTS mejoran la clasificación clínica y predicen mejor la estadificación pTNM y si son factores pronósticos independientes.

Se obtienen dos modelos de mejora diagnóstica, uno por regresión logística (cTNM dicotómica, SCC percentil 75 y CYFRA percentil 25) y otro por partición recursiva (cTNM dicotómica, SCC punto de corte de 0,5 ng/ml), que aumentan un 5% la capacidad predictiva de la clasificación pTNM, con respecto a la obtenida exclusivamente con la clasificación cTNM.

Se alcanzan dos modelos pronósticos, uno con regresión logística (pTNM dicotómica, CEA y SCC percentil 75) y otro con partición recursiva (pTNM dicotómica y CEA punto de corte 4,8), que aumentan respectivamente en 5% y 3% la capacidad de estimar la supervivencia a cinco años sobre la clasificación pTNM dicotómica.

En nuestros pacientes SCC, CYFRA y CEA aportan un gradiente positivo pequeño, pero fiable, en el diagnóstico de estadificación y en el pronóstico. Estando esta información subrogada al descriptor TNM.

ÍNDICE

	página
LISTA DE ABREVIATURAS.....	viii
LISTA DE TABLAS.....	ix
LISTA DE GRÁFICOS.....	xii
1. INTRODUCCIÓN-----	1
1.1. SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA.....	4
1.2. TIPO HISTOLÓGICO.....	4
1.3. ESTADIFICACIÓN ANATÓMICA, TNM, DE LOS CARCINOMAS BRONCOGÉNICOS NO MICROCÍTICOS (CBNM).....	4
1.4. PROTOCOLOS CLÍNICOS DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO MICROCÍTICO.....	7
1.5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO MICROCÍTICO.....	9
1.5.1. Premisas preoperatorias.....	9
1.5.2. Principios oncológicos quirúrgicos.....	9
1.5.3. Indicaciones quirúrgicas.....	10
1.5.4. Incisiones.....	10
1.5.5. Tipos de resecciones parenquimatosas.....	10
1.5.6. Tipos de resecciones oncológicas en CBNM.....	11
1.5.7. Complicaciones de las resecciones pulmonares.....	11
1.5.8. Tipos de valoraciones intraoperatorias de los ganglios linfáticos.....	12
1.5.9. Cirugía por estadios o TNM EN CBNM.....	14
1.6. FACTORES PRONÓSTICO EN CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO MICROCÍTICO.....	19
1.6.1. Factores pronósticos en carcinoma broncogénico no microcítico resecable.....	21
1.6.1.1. Factores dependientes del tumor.....	22
1.6.1.2. Factores dependientes del paciente.....	27
1.6.1.3. Factores dependientes de otros tratamientos.....	28
1.6.2. Factores pronósticos en CBNM localmente avanzado potencialmente resecable.....	29
1.6.3. Factores pronóstico en CBNM localmente avanzado no resecable y metastásico.....	30
1.7. TNM CLÍNICO Y TNM PATOLÓGICO.....	31
1.8. MARCADORES TUMORALES SÉRICOS EN CARCINOMA BRONCOGÉNICO.....	33

1.8.1. Glicoproteínas.....	36
1.8.1.1. CEA: antígeno carcinoembrionario.....	36
1.8.1.2. SCC: antígeno de células escamosas.....	40
1.8.2. Citoqueratinas.....	42
1.8.2.1. TPA: antígeno polipeptídico tisular.....	43
1.8.2.2. TPS: antígeno específico polipeptídico tisular.....	44
1.8.2.3. CYFRA.....	45
2. HIPÓTESIS.....	48
3. OBJETIVOS.....	48
4. MATERIAL Y MÉTODO.....	50
4.1. POBLACIÓN.....	51
4.2. MÉTODO DE ESTUDIO.....	57
4.3. MÉTODO DE MEDICIÓN DE MARCADORES TUMORALES.....	57
4.4. MÉTODO DE ESTADIFICACIÓN TUMORAL.....	59
4.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	60
4.5.1. Definición del fichero.....	60
4.5.2. Análisis estadístico.....	60
4.5.2.1. Análisis descriptivo.....	60
4.5.2.2. Análisis de asociación.....	61
4.5.2.2.1. Diagnóstico de estadio patológico.....	61
4.5.2.2.2. Estudio de factores pronóstico de supervivencia.....	63
4.6. TRATAMIENTO DE LA BIBLIOGRAFÍA.....	64
5. RESULTADOS.....	65
5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO GENERAL.....	66
5.1.1. Características de los enfermos sin marcadores tumorales.....	66
5.1.2. Características de los enfermos con marcadores tumorales, que tengan a la vez CEA, SCC, TPA y CYFRA.....	69
5.1.2.1. Características de la población.....	69
5.1.2.2. Características de los marcadores tumorales séricos.....	78
5.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO ANALÍTICO DE LOS MARCADORES TUMORALES SÉRICOS COMO FACTOR DIAGNÓSTICO EN EL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.....	80
5.2.1. Comparación entre estadificación clínica y patológica de la variable TNM en sus dos categorías.....	81

5.2.2. Papel de los marcadores tumorales en la predicción diagnóstica de la variable TNM clínica en sus dos categorías.....	85
5.3. RESULTADOS DEL ESTUDIO ANALÍTICO DE LOS MARCADORES TUMORALES SÉRICOS COMO FACTOR PRONÓSTICO EN EL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.....	95
5.3.1. Resultados del estudio de la supervivencia de los pacientes en la población P.....	95
5.3.2. Resultados del papel de los marcadores tumorales como factores pronóstico de la supervivencia de los pacientes en la población P	100
6. DISCUSIÓN-----	109
6.1. PRINCIPALES RESULTADOS DEL PAPEL DE LOS MARCADORES TUMORALES EN CBNM.....	109
6.1.1. Papel de los marcadores tumorales séricos en la predicción de la estadificación pTNM sobre la única consideración del cTNM.....	113
6.1.2. Papel de los marcadores tumorales séricos como factores pronósticos de supervivencia sobre pTNM	116
6.2. FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO.....	118
6.3. COMPARACIÓN CON LOS ESTUDIOS PUBLICADOS.....	121
6.3.1. .CEA.....	121
6.3.2. CYFRA.....	123
6.3.3. SCC.....	124
6.4. APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS RESULTADOS.....	125
6.5. VARIABLES NO ANALIZADAS E INVESTIGACIONES FUTURAS.....	126
7. CONCLUSIONES-----	127
8. BIBLIOGRAFÍA-----	129
 ANEXO I. SÉPTIMA CLASIFICACIÓN ESTADIFICACIÓN TNM (2010).	
IASLC- AJCC-UICC.....	155
ANEXO II. VARIABLES.....	162

LISTA DE ABREVIATURAS

ACOSOG: American College of Surgeons Oncology Group

ATS: American Thoracic Society

CB: carcinoma broncogénico

CBM: carcinoma broncogénico microcítico

CBNM: carcinoma broncogénico no microcítico

CEA: antígeno carcinoembrionario

CYFRA: antígeno del fragmento ácido del polipéptido de la citoqueratina subunidad 19.9

DS: desviación estándar

ECOG: Escala ECOG; valora el estado general del paciente. Diseñada por el Eastern Cooperative Oncologic Group y validada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)

ERS: European Respiratory Society

ESMO: European Society for Medical Oncology

GCCB-S: Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de SEPAR

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer.

IC: Intervalo de confianza

IRMA: Immuno Radio Metric Assay, análisis inmunoradiométrico

MTS: marcadores tumorales séricos

p: estadístico de probabilidad

PET: Tomografía de emisión de positrones

ROC: (receiver operator characteristic), área bajo la curva de eficacia diagnóstica

SCC: antígeno específico de células escamosas

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y de Cirugía Torácica

TAC: tomografía axial computarizada

TNM: Clasificación de la extensión tumoral. Tumor, adenopatías, metástasis

TPA: antígeno polipeptídico tisular

UICC: Union Internationale Contre le Cancer

USE: ultrasonografía esofágica

USEB: ultrasonografía endobronquial

VEFG: factor de crecimiento endotelial vascular

LISTADO DE TABLAS

	página
TABLA I . CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES INTERVENIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE DE MADRID.....	55
TABLA II . DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN CAUSAS DE EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO POR AÑO.....	56
TABLA III . DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN AUSENCIA DE MARCADORES TUMORALES Y MORTALIDAD DE LOS PACIENTES POR AÑO DEL ESTUDIO.....	56
TABLA IV . MÉTODOS DE ESTUDIO.....	57
TABLA V . POBLACIÓN DE PACIENTES INTERVENIDOS CON PRESENCIA O NO DE MARCADORES TUMORALES POR BIENIO DE INCORPORACIÓN AL REGISTRO.....	67
TABLA VI . COMPARACIÓN DE LAS POBLACIONES CON O SIN MARCADORES TUMORALES, ENTRE LOS PACIENTES INTERVENIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE DE MADRID.....	68
TABLA VII . CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN FASE CLÍNICA. VARIABLES CONTINUAS.....	70
TABLA VIII . CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN FASE CLÍNICA. VARIABLES CATEGÓRICAS.....	70
TABLA IX . CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN FASE PATOLÓGICA. VARIABLES CONTINUAS.....	73
TABLA X . CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN FASE PATOLÓGICA. VARIABLES CATEGÓRICAS.....	74
TABLA XI . CARACTERÍSTICAS DE SCC, CEA, TPA Y CYFRA; EN LA POBLACIÓN QUE TIENE LOS CUATRO MARCADORES EXTRAÍDOS SIMULTÁNEAMENTE (N=234).....	78
TABLA XII . CORRELACIÓN DE SPEARMAN ENTRE LOS MARCADORES SCC, CEA, TPA Y CYFRA; EN LA POBLACIÓN QUE TIENE LOS CUATRO MARCADORES EXTRAÍDOS A LA VEZ (N = 234).....	79
TABLA XIII . CAPACIDAD CLASIFICATORIA DE cTNM EN DOS CATEGORÍAS PARA pTNM EN SUS DOS CATEGORÍAS.....	81
TABLA XIV . CARACTERÍSTICAS DEL CEA, SCC Y CYFRA; EN LA POBLACIÓN cTNM=0 (N=131).....	82
TABLA XV . CARACTERÍSTICAS DEL CEA, SCC Y CYFRA; EN LA POBLACIÓN cTNM=1 (N=103).....	82
TABLA XVI . CARACTERÍSTICAS DEL CEA, SCC y CYFRA; EN LA POBLACIÓN pTNM=0 (n=85).....	83
TABLA XVII . CARACTERÍSTICAS DEL CEA, SCC Y CYFRA; EN LA POBLACIÓN pTNM=1 (N=149).....	84
TABLA XVIII . ESTUDIO UNIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA): ASOCIACIÓN ENTRE TNM PATOLÓGICO (DOS CATEGORÍAS) Y [TNM CLÍNICO (DOS CATEGORÍAS) Y LOS MARCADORES TUMORALES (VARIABLES CONTINUAS)].....	85

TABLA XIX .	ESTUDIO MULTIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA): ASOCIACIÓN ENTRE TNM PATOLÓGICO (DOS CATEGORÍAS) Y [TNM CLÍNICO (DOS CATEGORÍAS) Y LOS MARCADORES TUMORALES AISLADOS (VARIABLES CONTINUAS)].....	86
TABLA XX .	ESTUDIO MULTIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA): ASOCIACIÓN ENTRE TNM PATOLÓGICO (DOS CATEGORÍAS) Y [TNM CLÍNICO (DOS CATEGORÍAS) Y LOS MARCADORES TUMORALES EN CONJUNTO (VARIABLES CONTINUAS)] SIN SELECCIÓN DE VARIABLES	87
TABLA XXI .	ESTUDIO UNIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA): ASOCIACIÓN ENTRE TNM PATOLÓGICO EN SUS DOS CATEGORÍAS Y LOS MARCADORES TUMORALES (percentiles 25, 50 y 75)	87
TABLA XXII .	ESTUDIO MULTIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA): ASOCIACIÓN ENTRE TNM PATOLÓGICO EN SUS DOS CATEGORÍAS Y [TNM CLÍNICO (DOS CATEGORÍAS) Y CADA MARCADOR TUMORAL AISLADO (percentiles 25, 50 y 75)].....	88
TABLA XXIII .	ESTUDIO MULTIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA). PROCEDIMIENTO DE SELECCIÓN POR PASOS, CAPACIDAD PREDICTORA de cTNM CON LOS PERCENTILES P25-P50-P75 DE SCC, CEA Y CYFRA, RESPECTO A pTNM	90
TABLA XXIV .	PERFIL 1: ESTUDIO MULTIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA). ASOCIACIÓN ENTRE TNM PATOLÓGICO EN SUS DOS CATEGORÍAS Y [TNM CLÍNICO (DOS CATEGORÍAS) Y LOS MARCADORES TUMORALES con el perfil identificado en el modelo ajustado por los percentiles	91
TABLA XXV .	PERFIL OBTENIDO por PARTICIÓN RECURSIVA (CART) PARA PREDECIR TNM PATOLÓGICO A PARTIR DE [TNM CLÍNICO (DOS CATEGORÍAS) Y LOS MARCADORES TUMORALES (CEA, SCC, CYFRA)].....	92
TABLA XXVI .	COMPARACIÓN ENTRE PERFILES	93
TABLA XXVII .	COMPARACIÓN ENTRE PERFILES y cTNM	93
TABLA XXVIII .	ESTADO VITAL DE LOS PACIENTES EN EL ANÁLISIS PRONÓSTICO	96
TABLA XXIX .	DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS ENTRE LOS PACIENTES EN EL ANÁLISIS PRONÓSTICO.....	97
TABLA XXX .	ESTADO VITAL DE LOS PACIENTES EN EL ANÁLISIS PRONÓSTICO A LOS CINCO AÑOS.....	97
TABLA XXXI .	VALORES DE SCC, CEA Y CYFRA; EN LA POBLACIÓN pTNM (N=160).....	100
TABLA XXXII .	VALORES DE SCC, CEA Y CYFRA; EN LA CATEGORÍA pTNM=0 (N=78).....	100
TABLA XXXIII .	VALORES DE SCC, CEA Y CYFRA; EN LA CATEGORÍA pTNM =1 (N=82).....	101
TABLA XXXIV .	ESTUDIO UNIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA): ASOCIACIÓN ENTRE SUPERVIVENCIA Y pTNM (dos categorías) Y LOS MARCADORES TUMORALES (variables continuas).....	101

TABLA XXXV . ESTUDIO UNIVARIANTE (REGRESIÓN DE COX): ASOCIACIÓN ENTRE SUPERVIVENCIA Y pTNM (dos categorías) Y LOS MARCADORES TUMORALES (variables continuas).....	102
TABLA XXXVI . ESTUDIO MULTIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA): ASOCIACIÓN ENTRE SUPERVIVENCIA Y pTNM (dos categorías) Y UN MARCADOR TUMORAL (variable continua).....	102
TABLA XXXVII . ESTUDIO MULTIVARIANTE (REGRESIÓN DE COX): ASOCIACIÓN ENTRE SUPERVIVENCIA Y pTNM (dos categorías) Y UN MARCADOR TUMORAL (v. continua)	103
TABLA XXXVIII . ESTUDIO MULTIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA): ASOCIACIÓN ENTRE SUPERVIVENCIA Y [pTNM (DOS CATEGORÍAS) Y LOS MARCADORES TUMORALES (VARIABLES CONTINUAS)]	103
TABLA XXXIX . ESTUDIO MULTIVARIANTE (REGRESIÓN DE COX): ASOCIACIÓN ENTRE SUPERVIVENCIA Y [pTNM (DOS CATEGORÍAS) Y LOS MARCADORES TUMORALES (VARIABLES CONTINUAS)]	104
TABLA XL . ESTUDIO MULTIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA): ASOCIACIÓN ENTRE SUPERVIVENCIA Y [pTNM (DOS CATEGORÍAS) Y LOS MARCADORES TUMORALES (con el perfil identificado en el modelo ajustado por los percentiles).....	105
TABLA XLI . MODELO 1. REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	105
TABLA XLII . MODELO 2. REGRESIÓN DE COX.....	106
TABLA XLIII . MODELO CART.....	106
TABLA XLIV . COMPARACIÓN ENTRE MODELOS PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA.....	107

LISTADO DE GRÁFICOS

	página
GRÁFICO 1 . DESCRIPCIÓN POBLACIÓN GLOBAL SEGÚN CAUSAS DE EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO.....	56
GRÁFICO 2 . POBLACIÓN DE PACIENTES INTERVENIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE DE MADRID, CON RESPECTO A LA PRESENCIA O NO DE MARCADORES TUMORALES	66
GRÁFICO 3 . CURVAS ROC DE LOS DIFERENTES MODELOS DIAGNÓSTICOS.....	94
GRÁFICO 4 . DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN EL ANÁLISIS PRONÓSTICO.....	95
GRÁFICO 5 . SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LA POBLACIÓN.....	96
GRÁFICO 6 . SUPERVIVENCIA A CINCO AÑOS DE LA POBLACIÓN EN FASE CLÍNICA DE ESTADIFICACIÓN.....	98
GRÁFICO 7 . SUPERVIVENCIA A CINCO AÑOS DE LA POBLACIÓN EN FASE PATOLÓGICA DE ESTADIFICACIÓN.....	99
GRÁFICO 8 . CURVAS ROC DE LOS DIFERENTES MODELOS PRONÓSTICOS.....	108

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es la primera causa de mortalidad en los países desarrollados y la segunda en los países en vías de desarrollo (106).

Los datos de GLOBOCAN en 2008, estimaron que la incidencia de cáncer en el mundo fue de 12,7 millones de casos y produjo 7,6 millones de muertes.

El cáncer de pulmón representó el 13% (1,6 millones) de todos los casos de cáncer y el 18% (1,4 millones) de las muertes (65). Además sigue siendo un tumor con mal pronóstico pues la relación entre mortalidad e incidencia se sitúa en 0,86, siendo invariable entre las diferentes regiones del mundo.

Al referirse a la distribución por sexo, el cáncer de mama en mujeres y el cáncer de pulmón en varones, son los tumores diagnosticados con más frecuencia. En los varones, como se viene observando desde hace décadas, el cáncer de pulmón es el que ocasionan el mayor número de muertes por cáncer. En la mujer el cáncer de pulmón ocupa el cuarto lugar en cuanto a frecuencia y el segundo en número de fallecimientos (118).

El cáncer de próstata en países desarrollados ha sobrepasado al cáncer de pulmón en incidencia, pero este último sigue teniendo mayor mortalidad. La probabilidad de desarrollar un cáncer de pulmón en países desarrollados entre varones menores de 75 años es de 47,4 casos por 100.000, con una mortalidad de 39,4 por 100.000. Entre las mujeres menores de 75 años su incidencia es de 18,6 casos por 100.000, con una mortalidad de 13,6 por 100.000.

En el mundo, la mayor incidencia de cáncer de pulmón entre los varones se encuentra en Europa Central y Mediterránea y en las mujeres en Norteamérica y Europa del Norte.

Las variaciones en incidencia y en tendencia del cáncer de pulmón, a lo largo del mundo, es explicada por las diferencias en la exposición al tabaco y en las medidas preventivas establecidas por los gobiernos (106). Así en España, Francia, Bélgica y Holanda se estima que la incidencia de cáncer de pulmón entre mujeres seguirá aumentando por la incorporación, cada vez mayor, de las mujeres al hábito tabáquico. En Estados Unidos se ha observado una disminución de la mortalidad asociada a cáncer de pulmón a lo largo de los años 1970-2006, como consecuencia de la reducción del consumo de cigarrillos desde 1950 (105). En los varones la disminución de la mortalidad empezó en 1990 y entre las mujeres en 2002 (118), ya que ellas se incorporaron mas tardíamente al hábito de fumar.

En una proyección para 2025, realizada en el Reino Unido, se estima que existirá un incremento de la mortalidad por cáncer de un 30%, en los varones y de un 12% en las mujeres. (167). Los datos epidemiológicos en España confirman que el cáncer es la primera causa de muerte, siendo el cáncer de pulmón el de mayor mortalidad.

En España, el cáncer de pulmón es el segundo en incidencia entre los varones (53 casos por 100.000) y el quinto entre las mujeres (6 casos por 100.000) (100). Según el Instituto Carlos III (40), en 2008, murieron por cáncer de pulmón 17.135 varones y 3.305 mujeres; siendo la tasa de mortalidad de 42/100.000 y de 6/100.000, respectivamente; siendo la razón de mortalidad de cáncer de pulmón entre varones y mujeres de 7:1. La comparación de la curvas de incidencia y mortalidad nos enseñan el infausto pronóstico que representa el diagnóstico de cáncer de pulmón (203).

En España la mortalidad por cáncer de pulmón tiende a disminuir entre los varones desde 1993, con un descenso anual del 1,3% y sin embargo entre las mujeres existe un incremento de la mortalidad del 3,5% (101). En 2012, se espera que el número de casos de cáncer de pulmón sea de 24.500, con una proporción de varones/mujeres de 4:1 (203).

En España, la supervivencia a 5 años, de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón, es del 10% (49), ligeramente inferior a la obtenida en pacientes europeos,

como reflejan los datos del EUROCare-4 (171). La supervivencia esperada, para pacientes europeos diagnosticados de cáncer de pulmón entre 2000-2002, a un año es del 37% y a cinco años del 12%. La supervivencia global a los cinco años desde el diagnóstico es del 15% en Estados Unidos (154).

En España, no se han observado cambios en la supervivencia del cáncer de pulmón entre los años 1990-1994 y 1995-1999; siendo además el tumor con peor pronóstico (49).

1.1. SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA

Los tres factores determinantes que definen el pronóstico y tratamiento a seguir en el cáncer de pulmón son el tipo histológico, el estadio tumoral (246) y el estado general el enfermo (Eastern Cooperative Oncology Group (265)).

1.2. TIPO HISTOLÓGICO

Este es el primer factor pronóstico que separa en dos grupos a los pacientes con cáncer de pulmón (28).

El 90% de los cánceres de pulmón corresponden a estirpes histológicas de carcinoma broncogénico no microcítico y microcítico, de acuerdo a la clasificación de la WHO (15, 242). De ellos el carcinoma broncogénico no microcítico (CBNM) representa el 85% de las neoplasias malignas pulmonares (92) y el microcítico (CBM) el 15%,

Los tres grupos histológicos más frecuentes en España del CBNM son el carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes (203).

1.3. ESTADIFICACIÓN ANATÓMICA, TNM, DE LOS CARCINOMAS BRONCOGÉNICOS NO MICROCÍTICOS

La clasificación TNM es una clasificación tumoral basada en las características locales del tumor (T), la afectación linfática (N) y la presencia de metástasis (M).

La International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) es la promotora de la última revisión publicada en 2010 que pretende reunificar diferentes criterios clasificatorios de las variables, además de crear una clasificación basada en bases de datos que registran pacientes con CB en diferentes países, fases de estadificación y tratamiento. La propuesta de la séptima clasificación de la IASLC fue aprobada por la Union Internationale Contre le Cancer (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC).

La importancia de utilizar un sistema de estadificación como el TNM se deriva de su capacidad para identificar grupos de pacientes con diferente pronóstico, para seleccionar el tratamiento (35, 221), evaluar los resultados del tratamiento (147) y motivar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas (148, 246). Debe tener validez en cualquier lugar del mundo y servir para intercambiar información sobre la enfermedad.

Además de los factores pronósticos básicos se están investigando nuevas variables biológicas que ayudarán a la realización de protocolos de manejo del carcinoma broncogénico (185) y a valorar la efectividad del tratamiento empleado (224).

Los estadios del CBNM abarcan desde 0 (in situ), a IV; y cada uno de los estadios se forma por una combinación de los descriptores TNM.

La clasificación TNM de la enfermedad, en los carcinomas broncogénicos no microcíticos, es el más importante factor pronóstico (28, 132). La primera clasificación se elaboró en 1968 y la última se ha llevado a cabo en 2010 y corresponde a la séptima clasificación (245, 147, 85, 148, 25, 132, 121).

Los cambios entre la sexta (UICC 1997, 147, 148, 245) y la séptima (IASLC 2010, ANEXO I, 55, 56, 80, 121, 131, 187, 196, 241, 242) confirman la importancia del tamaño en cuanto a dividir el descriptor T y el mejor pronóstico que el esperado del nódulo ipsilobar e ipsilateral. Así como dividir el estadio IV cuando se trate de enfermedad metastásica torácica o a distancia. Los estadios cambian para algunos casos, los

pacientes *T2bN0M0* suben al estadio *IIA* desde el *IB*. Los pacientes *T2aN1M0* bajan del estadio *IIB* al *IIA*. Los pacientes *T4N0-1M0* bajan del estadio *IIIB* al *IIIA*. Todos los enfermos con *derrame pleural maligno* pasan a un estadio *IV*.

La clasificación por estadios del carcinoma broncogénico está orientada, entre otros objetivos, a seleccionar el tratamiento. Todos los pacientes con esta enfermedad deben ser valorados con la intención de poderles ofrecer el tratamiento quirúrgico. Pero el porcentaje de pacientes que son susceptibles de someterse a una intervención quirúrgica con resección completa es muy variable; con cifras del 48,4% en Japón (153), del 27% en Estados Unidos (69), del 19% en Italia (35) y del 19,3% en España (24,9% para CBNM) (204).

En la serie de Mountain (147) el 67% de los estadios *pIA*, el 57% de los estadios *pIB*, el 55% de los estadios *pIIA*, el 39% de los estadios *pIIB* y el 23% de los estadios *pIIIA* de CBNM operados sobreviven 5 o más años.

En la serie del Grupo Cooperativo del Carcinoma Broncogénico de SEPAR (GCCB-S) (25) el 58% de los estadios *pIA*, el 51% de los estadios *pIB*, el 55% de los estadios *pIIA*, el 35% de los estadios *pIIB* y el 22% de los estadios *IIIA* de CBNM operados, según la clasificación TNM de 2002, sobreviven 5 o más años. Con una supervivencia global del 38%.

En la serie de Naruke (153) el 79% de los estadios *pIA*, el 59,7% de los estadios *pIB*, el 56,9% de los estadios *pIIA*, el 45% de los estadios *pIIB* y el 23,6% de los estadios *pIIIA* de CBNM operados sobreviven 5 o más años.

Goya (84) en 2005, sobre 7.408 pacientes refiere una supervivencia global a cinco años del 52,6%. Por estadios patológicos *pIA*, *pIB*, *pIIA*, *pIIB*, *pIIIA*, *pIIIB*, *pIV* la supervivencia se cifra en 79%, 60%, 60%, 42%, 30%, 19% y 20%. Asamura en 2008 (12), revisa 13.010 casos intervenidos en Japón y obtiene una supervivencia global a cinco años del 62%.

Pfannschmidt (177) en 2007, en una serie de pacientes quirúrgicos, describe una supervivencia global a cinco años de 68,5%, con una supervivencia por estadios patológicos del 68,5% en IA, 66,6% en IB, 55,3% en IIA, 49,0% en IIB, 35,8% en IIIA, 35,4% en IIIB, y una supervivencia a 3 años del 33,1% para el estadio IV.

Antes de la aparición de la nueva clasificación TNM 2010, Goldstraw (80) y Ramí-Porta (242) en 2007, observaron una supervivencia a 5 años para el estadio pIA del 73%, para el estadio pIB del 58%, para el estadio pIIA del 46%, para el estadio pIIB del 36%, para el estadio pIIIA del 24% y del 9% para el estadio pIIIB.

Por tanto existe una considerable variabilidad en los resultados para los mismos grupos pronóstico entre diferentes experiencias, a pesar de tener una población de referencia con similares grados de certeza clasificatoria, oscilando para T1N0M0 entre 68,5% y el 83% de supervivencia a 5 años (155).

1.4.PROTOCOLOS CLÍNICOS DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO MICROCÍTICO

El carcinoma broncogénico es el tumor más mortal en el mundo. Se han creado organismos internacionales -International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)- que velan por la incorporación y validación de nuevos métodos de estadificación. La European Society for Medical Oncology (ESMO) (45) ha establecido un grupo de trabajo para implementación de una guía de manejo del CBNM. Los organismos nacionales pertinentes han creado normativas de esta patología – Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR)- (85, 86)-. Los hospitales han implementado guías adaptadas a la eficiencia de su tecnología y área sanitaria - Grupo Cooperativo Médico-Quirúrgico del Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario 12 de Octubre (89)-. Los médicos que evalúan estos pacientes deberían trabajar en equipos multidisciplinares, con el fin de determinar su situación funcional, estadificar la enfermedad con certeza, seleccionar su tratamiento y estimar su pronóstico.

El cáncer de pulmón tiene tres enfoques terapéuticos, la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. Los enfermos se evaluarán en aspectos que permitan conocer su operabilidad (251) y resecabilidad, de cara a un posible tratamiento quirúrgico. Los pacientes que no vayan a ser intervenidos deben ser remitidos a tratamiento oncológico quimioterápico o radioterápico (144).

El protocolo, actualizado en 2011, del Grupo Cooperativo Médico-Quirúrgico del Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario 12 de Octubre (89) establece la operabilidad como la capacidad del paciente para tolerar una cirugía de resección pulmonar sin excesivo riesgo para su vida ni de secuela invalidante. La resecabilidad se define como una cualidad que expresa la posibilidad, evaluada en el estudio pretoracotomía, de que el tejido tumoral pueda ser extirpado en su totalidad, y con la obtención de un beneficio pronóstico demostrado o muy probable.

La sospecha de cáncer de pulmón, necesita la realización de una historia clínica, hematemetría, estudio bioquímico, coagulación, electrocardiograma, espirometría, estudio de difusión y tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal. Posteriormente se realizará una fibrobroncoscopia, y una tomografía de emisión de positrones (PET) fusionada con TAC (PET-TAC). La ultrasonografía endobronquial (USEB) o la ultrasonografía esofágica (USE) se realizarán si alguna de las técnicas de imagen sospechan afectación metastásica (p.ej. en la TAC se observa un ganglio mediastínico mayor de 1 cm en su eje corto o capta en la PET-TAC). Si el resultado de la punción de USEB o USE es negativo se confirmará con mediastinoscopia.

La mediastinoscopia se tomará en consideración en casos de: ausencia de adenopatía en la TAC o en la PET-TAC, si el estadio clínico es superior a cT3 o existe enfermedad N1 hilar de la región 10. Los pacientes cN0 operables y resecables se evaluarán para tratamiento quirúrgico, los pacientes cN2 se enviarán a quimioterapia adyuvante para posterior reevaluación. Los casos cN3 serán valorados para tratamiento quimioterápico o radioterápico definitivo.

1.5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO MICROCÍTICO

1.5.1. PREMISAS PREOPERATORIAS

Las principales premisas preoperatorias deben ser:

1. Estadificar correctamente a los pacientes en los apartados TNM en fase clínica, para identificar aquellos que se beneficien de una toracotomía potencialmente curativa (85, 89, 154, 223).
2. Evitar toracotomías exploradoras, pero no rechazar a potenciales pacientes por los hallazgos en las pruebas de imagen (62). Un porcentaje de toracotomías exploradoras alrededor del 8-10% nos confirma una adecuada práctica clínica (54). El grado de concordancia entre TNM clínico y patológico puede ser sólo del 47% para los descriptores T y N (127).
3. Evaluar los riesgos de morbilidad y mortalidad (17, 128, 191, 251).

Unas notas históricas nos hacen ver cuán cercanos fueron los primeros acercamientos diagnósticos, pronósticos y terapéuticos al CBNM. Así en 1912 se realizó la primera lobectomía y en 1947 se encuentra la primera referencia bibliográfica de una resección en bloque de pulmón y pared torácica.

1.5.2. PRINCIPIOS ONCOLÓGICOS QUIRÚRGICOS (260):

1. Se debe palpar el parénquima no tumoral y valorar la presencia de derrame, al abrir la cavidad pleural
2. El tipo de resección pulmonar debe ser lobectomía, evitando la neumonectomía si es posible, con la extirpación de ganglios hiliares y homolaterales mediastínicos.
3. No se debe abrir el tumor a la cavidad pleural aunque para ello se deba resecar la estructura anatómica adyacente (resección en bloque).
4. Se deben realizar estudios intraoperatorios según los hallazgos macroscópicos en bordes de resección bronquial (carcinoma in situ), pericardio, pleura parietal, pared torácica, vértebras y diafragma.

1.5.3. INDICACIONES QUIRÚRGICAS:

1. CURATIVAS: pretenden ser factor de supervivencia.
 - no discutidas: estadios cI.
 - En casos individualizados: estadios cII, cIIIA y cT4N0M0.
2. PALIATIVAS: pretenden ser factor de mejoría sintomática.
 - síntomas generales: sepsis.
 - síntomas respiratorios: hemoptisis.

1.5.4. INCISIONES:

- Toracotomías posterolateral, lateral, anterior; con o sin sección muscular.
- Esternotomía.
- Cirugía videoasistida.

1.5.5. TIPOS DE RESECCIONES PARENQUIMATOSAS:

Diversas técnicas pueden contribuir a planificar el tipo y la extensión de la resección: Fibrobroncoscopia, la TAC con la delimitación de cisuras y reconstrucción del hilio pulmonar, la PET al detectar hallazgos no sospechados por el TAC o la función pulmonar que puede delimitar la máxima resección posible.

- Sin intentos curativos: TORACOTOMÍA EXPLORADORA.
- Con intentos curativos (el tipo de resección no es un parámetro para clasificar el tipo de cirugía):
 - NO ANATÓMICAS: resección atípica o limitada o segmentectomía atípica o resección en cuña (precisa al menos 2 cm de borde libre y tumores menores de 2 cm).
 - ANATÓMICAS:
 - Resección sublobar típica o segmentectomía (lingulectomía, segmentectomía del segmento 6, siguen siendo resecciones limitadas).
 - Lobectomía (si necesario, en manguito o reimplante bronquial o broncoplastia) o bilobectomía.
 - Neumonectomía.

- AMPLIADA: si se extirpa un tejido ajeno al hilio pulmonar: pared torácica, pericardio, frénico, diafragma, vena ácigos, ramas intrapericárdicas de las venas y/o arterias pulmonares, parte de la aurícula izquierda.

1.5.6. TIPOS DE RESECCIONES ONCOLÓGICAS EN CBNM (189):

R0: resecciones completas.

R1: resecciones macroscópicamente completas pero con bordes microscópicos afectados.

R2: resecciones macroscópicamente incompletas, se incluyen enfermedad ganglionar imposible de extirpar.

1.5.7. COMPLICACIONES DE LAS RESECCIONES PULMONARES:

Hay una serie de factores pronósticos institucionales (14, 68, 85, 251) asociados al tratamiento quirúrgico del paciente con cáncer de pulmón que deben ser tenidos en cuenta como son la tasa de mortalidad, el número de procedimientos mayores quirúrgicos por cirujano y la existencia de equipos multidisciplinares con cirujanos torácicos habituados a evaluar pacientes con carcinoma broncogénico (154).

La mortalidad del CBNM intervenido se cifra en 3%-5%. Pudiéndose elevar según el tipo de cirugía, así en las neumonectomías llega hasta un 9,42%, frente al 4,5% de mortalidad asociado a las lobectomías (60, 128).

La morbilidad que se suele contabilizar está relacionada con eventos como: infarto agudo de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, embolismo pulmonar, septicemia o neumonía, síndrome del distress respiratorio, íleo paralítico e infección urinaria.

Aunque hay otras complicaciones que están directamente relacionadas con el procedimiento quirúrgico como el hemotórax, las atelectasias que requieren broncoscopia, el empiema, la fuga aérea mantenida por el drenaje torácico de más de cinco días, la fístula broncopleuraleal, o la parálisis recurrente (22).

1.5.8. TIPOS DE VALORACIONES INTRAOPERATORIAS DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS:

La European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) ha establecido una serie de definiciones acerca del tipo de estadificación de las adenopatías hiliomediastínicas durante la toracotomía (53).

Previamente a esta guía el Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de SEPAR (GCCB-S) (86) había establecido unos criterios de estadificación del mediastino.

Ramí-Porta, en nombre de la IASLC (189), determinó cuales eran los criterios de calidad para definir pN0 en cualquier paciente sometido a toracotomía. Detterbeck (56) ha definido para las fases clínica y patológica del descriptor N unos estándares del máximo y el mínimo de certeza de N.

La exploración quirúrgica del mediastino establece el pronóstico del paciente, no parece ofrecer un papel curativo y se ha llegado al consenso de que debe efectuarse sistemáticamente. La biopsia aislada de ganglios que se realiza durante la toracotomía es poco representativa del pN real. Según datos recientes, hasta un 42% de los pacientes intervenidos por CBNM en Memphis (2), no tenían evaluadas las adenopatías mediastínicas durante la toracotomía.

La técnica que extrae todo el tejido linfograso es la **linfadenectomía mediastínica radical en bloque o disección ganglionar sistemática**. En el lado derecho se extirpa la grasa y ganglios mediastínicos (regiones 2, 4, 3) entre el tronco braquiocefálico derecho arterial, la cava superior, el esófago y la vena ácigos; se continua extirpando la región subcarinal (regiones 7, 8, 11), los ganglios esofágicos (región 8) y la grasa de la región del ligamento pulmonar (región 9). En el lado izquierdo supone extirpar la grasa paratraqueal tras movilizar la arteria subclavia y el cayado de la aorta incluyendo las adenopatías preaórticas y de la ventana aortopulmonar (regiones 2, 4, 5, 6), el resto de la linfadenectomía incluye los mismos territorios que en el lado derecho. Por supuesto

todos los ganglios hiliares van con la pieza (en una lobectomía son las áreas 11 o 12, en una neumonectomía, el área 10), y se extirpan los que se observen en el hilio del lóbulo que no se extirpa (región 11 interlobar).

Este tipo de valoración ganglionar es independiente de la localización del tumor en el parénquima y es el tipo de exploración mediastínica obligada en estadios cIIIA con cN2.

El **muestreo ganglionar sistemático** es la técnica de más amplio uso y se diferencia en que se trata de una extirpación de los ganglios linfáticos en función de la localización del tumor, al menos cuatro en el hemitórax derecho y tres en el izquierdo. En los tumores del lóbulo superior derecho y medio serán disecadas las regiones 7, 4R superior e inferior y pretraqueales (245). En los tumores del lóbulo inferior derecho se disecarán regiones 4R inferior, 7, 8 y 9. En los tumores en lóbulo superior izquierdo se extirpan regiones 7, 5 y 6. En los tumores en lóbulo inferior izquierdo se extirpan regiones 7, 8 y 9. Además de las regiones hiliares 10, 11 y 12.

Para considerar la resección completa no debe existir afectación extracapsular y el ganglio más lejano no debe tener malignidad (86, 189). Las adenopatías N2 no extirpadas pero biopsiadas y con afectación extracapsular hacen que la resección se clasifique como R2.

Los pacientes con muestreo ganglionar no sistemático no deberían ser clasificados como cirugía completa. Además aunque el paciente no tenga enfermedad N1 macroscópica se deben evaluar las adenopatías mediastínicas, pues existe afectación pN2 sin afectación N1, por lo que la ausencia de información conlleva no ofrecer al paciente tratamiento adyuvante.

La importancia de la clasificación pN0 (197) viene avalada por la diferencia de supervivencia encontrada entre los pacientes clasificados por estadio clínico (50%) y patológico (56%).

En la revisión de IASLC (197) se constata que la supervivencia disminuye a medida que aumentaba el número de estaciones positivas. Con lo que se establecen tres categorías pronósticas según la extensión de las metástasis ganglionares: N1 en una zona, N1 en múltiples zonas o N2 en una zona, y N2 en múltiples zonas. Describiendo este trabajo la región ganglionar afecta en función de la localización tumoral. Los resultados fueron los siguientes: infiltración de la región 4R (68%) cuando el tumor es del lóbulo superior derecho; infiltración de la región 5/6 (78%) cuando es del lóbulo superior izquierdo; infiltración de la región 7 (65%) cuando es del lóbulo medio e inferior. Los tumores del lóbulo superior izquierdo con metástasis N2 (5/6) única tienen una supervivencia comparable al estadio N1.

1.5.9. CIRUGÍA POR ESTADIOS o TNM EN CBNM:

ESTADIO IA-IB: T1ab-T2a N0 M0

El tipo de tratamiento de elección es la cirugía y agrupa al 25% de todos los pacientes con CB. La supervivencia a cinco años del estadio I en su conjunto se cifra entre un 60%-80% (213). Entre un 20-30% de los pacientes en estadio I tiene recidivas, siendo fundamentalmente a distancia (70%) y de ellas un 20% son metástasis cerebrales únicas (236).

La distribución de pacientes en estadios iniciales a lo largo del mundo es variable, en Japón y Estados Unidos de América la proporción pIA/pIB varía entre 0,93 y 1,21; Mientras en España y Alemania la razón se encuentra entre 0,29 y 0,43 (132).

La resección atípica conlleva en el estadio pT1N0 el triple de riesgo de recidiva local con respecto a los pacientes con lobectomía, además de elevar un 50% el riesgo de mortalidad por cáncer (78). Pero estas diferencias en supervivencia se equilibran cuando evaluamos pacientes mayores de 74 años (141). En una revisión de tumores tipo CBNM menores de 1 cm en estadio IA, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre resecciones sublobares y lobectomías (116).

Los pacientes a los que en una toracotomía o videotoracoscopia se han diagnosticado de un carcinoma broncogénico pT1-2 Nx, realizándose tan solo una resección atípica deben ser sometidos de nuevo a cirugía, para completar una lobectomía y un muestreo ganglionar sistemático.

En pacientes con bordes afectos o con afectaciones masivas hiliares ganglionares deberán ser evaluados para retoracotomía y ampliación de la resección. En los pacientes que necesiten una neumonectomía y sea posible realizar una resección en manguito, se elegirá esta última pues la mortalidad de este procedimiento es menor y los porcentajes de supervivencia a cinco años son equiparables (213).

El tipo de evaluación mediastínica cuando se está ante un paciente con estadio I está en discusión, con un abanico que abarca desde la observación visual hasta la linfadenectomía. La última evidencia científica se ha comunicado en 2011, en el estudio Z0030 del Grupo Cooperativo ACOSOG (52), demostrándose que la linfadenectomía y el muestreo ganglionar sistemático son similares en cuanto a morbilidad, recidivas y supervivencia a cinco años. Manser (136) estableció a través de un metaanálisis, la mejor supervivencia de los pacientes sometidos a disección ganglionar frente a los que, solo, tienen muestreo ganglionar.

ESTADIO IIA-IIB: T1ab-T2ab N1 M0, T2bN0M0

Su prevalencia está por debajo del 10% de los tumores resecados. La supervivencia varía del 36% al 60%. La lobectomía es la técnica de elección. En estos casos la infiltración ganglionar, en el 50% de los casos es única y en el 85% de los casos sólo se afecta una región ganglionar (137).

ESTADIO IIB: T3 N0 M0

Tumores que afectan a la pared torácica.

Representan del 5% al 8% de los tumores potencialmente resecables. El factor pronóstico más importante es la presencia de borde afecto, bien sea en profundidad

(como ocurre en la disección extrapleural) o en longitud (dejar al menos 4 cm de borde libre).

La supervivencia a 5 años es del 35% (83). Si el paciente tiene una resección incompleta o toracotomía exploradora por gran afectación de pared, no se consigue ninguna supervivencia a largo plazo. El factor pronóstico más determinante después de conseguir una cirugía con borde libre (extrapleural o en bloque), es la presencia de adenopatías mediastínicas N2 afectas, disminuyendo la supervivencia del 40% al 12% (58).

Tumores del sulcus superior.

Su tratamiento estándar es quimioterapia y radioterapia, seguido de cirugía. La presencia de enfermedad N2 desaconseja la cirugía. La afectación vertebral y vascular debe ser manejada en centros con gran experiencia quirúrgica. El tipo de cirugía parenquimatosa debe ser la lobectomía teniendo la resección atípica peor supervivencia (198).

Nódulo pulmonar ipsilobar.

Los pacientes con nódulo tumoral en el mismo lóbulo que el tumor primario son subsidiarios de la misma cirugía que estaba prevista inicialmente (215).

ESTADIO IIIA: T1-2-3 N2 M0

Aproximadamente un 30% de los pacientes con CBNM se encuentran al diagnóstico en estadios IIIA o IIIB (223). De ellos un 10% pertenecen al estadio IIIA por afectación ganglionar N2. Muy pocos de esos enfermos se diagnostican durante una toracotomía potencialmente curativa. Además sólo un 60% de los pacientes que precisan tratamiento adyuvante lo van a recibir, debido a la pérdida funcional.

El estadio IIIA-N2, no tiene un tratamiento único establecido siendo lo más indicado un tratamiento combinado. El tratamiento inicial será quimioterapia o quimio-radioterapia de inducción con resección quirúrgica tras reevaluación del caso, o quimio-radioterapia definitiva.

El estadio clínico IIIA se subclasifica en función de si existe N2 clínico o patológico: En los pacientes estadificados clínicamente con TAC, se considera la enfermedad como voluminosa (“bulky”) o no voluminosa.

Enfermedad cN2.

Los pacientes potencialmente asignados a cirugía tras neoadyuvancia no deben tener enfermedad voluminosa ganglionar. La enfermedad voluminosa mediastínica se define por adenopatías mediastínicas en la TAC con diámetro corto mayor de 2 cm, o agrupamiento de varias adenopatías en la misma región mediastínica, o afectación de dos regiones mediastínicas o afectación extracapsular (192). Es fundamental la opinión del cirujano para definir la posible resecabilidad antes de iniciar quimioterapia.

Pacientes con enfermedad voluminosa N2 o enfermedad N2 en varias regiones ganglionares no son subsidiarios de tratamiento quirúrgico, excepto en casos individualizados y tras ser evaluados por comités multidisciplinares de CBNM. Tras establecer tratamiento neoadyuvante el factor pronóstico más importante es la desaparición de la enfermedad ganglionar, estando en discusión cual es la técnica que permite comprobar este hecho (aparte de la toracotomía).

Los pacientes con enfermedad N2 con TAC, sin mediastinoscopia, en los que se confirma el N2 patológico durante la toracotomía, tienen un índice de toracotomía exploradoras del 82% y una supervivencia a cinco años del 9%.

La elección del manejo terapéutico debe seguir parámetros individualizados e institucionales, pues los resultados de los ensayos clínicos no son extrapolables, por varios motivos: las poblaciones de estadio III son heterogéneas (N2, T4), la estadificación clínica de certeza del apartado N no siempre se realiza, los progresos en nuevos fármacos y los avances tecnológicos de la radioterapia, influyen extraordinariamente en los resultados obtenidos y en la metodología de los ensayos.

En los pacientes sometidos a quimio-radioterápico por cN2, podemos preguntarnos ¿cuál es papel de la cirugía, si solo diagnóstico y pronóstico o conseguir el mejor tratamiento posible? (108).

Los resultados de dos ensayos clínicos randomizados, Intergroup 0139 (1) y EORTC 08941 (249), no confirman un beneficio en supervivencia de la cirugía tras quimio-radioterapia concurrente o neoadyuvancia con quimioterapia sobre quimio-radioterapia sin cirugía. Debido en parte al alto porcentaje de mortalidad tras neumonectomía (26%), y a los porcentajes de supervivencia entre el 27% o el 41%, en los brazos sin cirugía.

Enfermedad limitada pN2. Hallazgo durante la toracotomía.

Los pacientes sin enfermedad radiológica y con mediastinoscopia negativa para malignidad, podrían tener una mejor supervivencia si se realiza resección pulmonar seguida de linfadenectomía (sobre todo en el lado derecho) (136).

Los pacientes con esta situación deben recibir tratamiento adyuvante postoperatorio con quimioterapia y si los márgenes son positivos, existe N2 múltiple o afectación mediastínica se deberá añadir radioterapia.

En el artículo de Robinson (192) que desarrolla el protocolo de actuación del American College of Chest Physicians (ACCP) en el estadio IIIA, se afirma que el hallazgo intraoperatorio de enfermedad ganglionar no resecable completamente o la presencia de varias regiones ganglionares afectas o la afectación masiva extracapsular, deberían de ser una contraindicación para la resección pulmonar.

T4 N0-N1-N2 M0

La supervivencia de los pacientes T4N0 con resección completa es de un 64%, siendo por tanto un grupo de comportamiento peculiar. Es altamente recomendable estadificar con mediastinoscopia previa a la cirugía (252).

Los pacientes T4 N0-N1 M0, por invasión extrapulmonar de tejidos mediastínicos, pueden tener un tratamiento quirúrgico si se consiguen bordes libres. Si no es así, el paciente puede entrar en protocolos de tratamiento con quimio-radioterapia y posterior reevaluación para cirugía.

El factor pronóstico más importante es la presencia de bordes libres. Los pacientes T4N2 o cualquier T-N3 no deberían ser considerados para tratamiento quirúrgico.

1.6.FACTORES PRONÓSTICOS EN CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO MICROCÍTICO

Los factores pronósticos recogen una información específica del paciente que estemos tratando. Esta información reunida, categorizada y comparada con los datos de series validadas ayuda a determinar el tratamiento y el pronóstico de los pacientes. Los factores pronósticos del carcinoma broncogénico son indicadores de la agresividad del tumor (38). Los factores pronóstico expresan una característica del paciente o del tumor que se asocia a un mejor o peor resultado independientemente del tratamiento que reciba e impactan en la supervivencia del paciente.

Un factor predictivo de respuesta, identifica la probabilidad de respuesta al tratamiento (42).

Los estudios acerca de factores pronósticos en carcinoma broncogénico no microcítico, han aumentado de forma exponencial en estos últimos años, habiéndose identificado más de 150 posibles factores (27, 28, 29, 220, 225). De ellos la clasificación TNM es el factor pronóstico que mejor predice la probabilidad de supervivencia (147), y sin embargo no puede predecir más del 50% de la evolución clínica de estos pacientes (29). Los factores pronósticos más frecuentemente asociados a un peor pronóstico son la edad avanzada, el sexo masculino, el mal estado general y la pérdida de peso.

Además se están investigando el impacto de los marcadores tumorales, marcadores moleculares y marcadores genéticos como predictores de supervivencia (212).

Los factores pronósticos, en los pacientes con CB, podrían ayudar a explicar los resultados en supervivencia en función de los diferentes tratamientos aplicados y, de esta manera, ayudar a tomar decisiones clínicas en cada paciente.

Los factores pronósticos, para ser utilizados en la clínica, deberán cumplir los siguientes requisitos (174):

- El método de evaluación debe ser reproducible, de fácil uso y bajo coste económico, de forma que pueda aplicarse en la mayor parte de los centros hospitalarios.
- La variable debe tener un valor predictivo independiente comprobado mediante análisis multivariante en, al menos, dos instituciones.
- La variable debe aportar una información adicional a la suministrada por los factores pronósticos tradicionales.

En una publicación del año 2008 de la IASLC sobre cáncer de pulmón (214), se investigó el papel de diferentes variables en el pronóstico, incluida la clasificación tumoral clínica (de acuerdo con la séptima clasificación TNM). Se evaluaron de forma retrospectiva 12.426 pacientes en un estudio multivariante con regresión de Cox y partición recursiva. Se encontró que las personas con estadios tumorales avanzados, con pobre estado general, mayores, varones y con tumores con histología no epidermoide tienen una peor supervivencia. El valor de R^2 del modelo final que incluía el estadio clínico (siguiendo la recomendación de IASLC) y el conjunto de los factores pronóstico fue 36,2. El modelo que incorporaba solo el estadio clínico, sin los otros factores tenía un R^2 de 32,9. Quitar los factores pronósticos del modelo no modificaba sustancialmente el hazard ratio de los parámetros de estadiaje clínico, por lo que parece claro que la variable más importante como factor pronóstico era el estadio tumoral.

Cuando se evaluó el papel del tipo histológico según el estadio clínico se observó que sólo en el estadio IIIA confería mejor pronóstico la estirpe epidermoide. Con el método

de partición recursiva, la agrupación de factores pronóstico más favorable reunía a pacientes estadios cIA-clB-clIA, independientemente de cuál sea su edad o estado general (pues son pocos los que con mala situación clínica llegan a quirófano).

En el estudio de Sculier (214), en los estadios avanzados de CBNM, se midió el papel como factor pronóstico de los valores de laboratorio, y se identificaron que si lo eran: el estado general y el recuento leucocitario, seguido del calcio, la albúmina y la edad mayor de 75 años. En este trabajo ya se reconoce el papel pronóstico del SUV máx (valor estándar de captación máximo) del tumor primario medido en la PET. En 2010 se vuelve a realizar un metaanálisis que confirma los datos de 2008 (173).

En el carcinoma broncogénico no microcítico la clasificación de los factores pronósticos se agrupó en función de la forma de presentación clínica y de la opción terapéutica potencialmente curativa:

- CBNM resecable o potencialmente resecable.
- CBNM localmente avanzado potencialmente resecable.
- CBNM localmente avanzado, no resecable, y
- CBNM metastásico.

1.6.1. FACTORES PRONÓSTICOS EN CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO MICROCÍTICO RESECABLE

Los estudios acerca de factores pronósticos en CBNM resecable en fase clínica se centran en dos aspectos: aquellos relacionados con la probabilidad de tolerar la cirugía (operabilidad, predictores de morbilidad postoperatoria) y los factores que predicen la posibilidad de resección completa (resecabilidad, riesgo de recidiva local según tipo de resección de parénquima -lobectomía versus resecciones menores-) (18).

El factor pronóstico más influyente en la supervivencia, en una serie de 9.137 pacientes publicada por la IASLC (48), es el estadio TNM patológico, y cuando se estratifica por estadios se encuentra que las mujeres menores de 70 años tienen una

mejor supervivencia. En las series de Goya (84) o Pfannschmidt (177) o Asamura (12), se han identificado, en análisis multivariante, como factores de buen pronóstico, el sexo (mujer) y la edad (menor de 70 años

López Encuentra (125) evaluó como factores pronósticos un conjunto de variables anatomopatológicas, clínicas, de laboratorio y moleculares en un grupo de 512 pacientes del GCCB-S de CBNM en estadios patológicos iniciales. Tras estudio de partición recursiva, en un estudio multivariante, se identificaron solo dos factores pronósticos de la clasificación TNM (nódulo pulmonar ipsilobar y tamaño tumoral), con capacidad predictiva de supervivencia de forma independiente. Un modelo compuesto por los cuatro grupos de variables (TNM, clínicas, analíticas, moleculares) aumenta la capacidad discriminativa de los factores pronósticos de supervivencia respecto a la obtenida de forma individual por cada grupo ($R^2= 0,12$ a $R^2= 0,23$). Los valores extremos de probabilidad de sobrevivir 5 años del modelo completo se encontraban entre 0,16 y 0,80.

1.6.1.1. FACTORES DEPENDIENTES DEL TUMOR

- TNM

- *Tamaño tumoral.* La nueva clasificación TNM da un mayor papel clasificatorio al diámetro del tumor que en clasificaciones previas, al generar varios estratos pronósticos. Dos trabajos en la población española han sido llevados a cabo, para buscar una mejor capacidad clasificatoria del tamaño tumoral clínico o patológico (26, 130), observando que pacientes con tumores por encima de 7 cm (clasificación patológica, N0M0) tienen una supervivencia a cinco años similar al estadio pIIB y que 3 cm no es un buen punto de corte como factor pronóstico. Padilla (171) en un subgrupo de pacientes estadio I (172) y T2N1M0 (estadio IIB), sometidos a resección pulmonar encuentra solo dos factores pronóstico: el tamaño tumoral y el tipo histológico. También este factor sería el responsable de la menor supervivencia a cinco años de la serie

GCCB-S en estadios IA y IB, comparada con otros resultados internacionales (25). Okada (165), en pacientes resecados, con un tamaño clínico menor de 2 cm observa que un 20% de los pacientes tienen enfermedad avanzada (II, IIIA, IIIB) lo que avala el hecho de precisar más estudios que estadifiquen el descriptor N. En 2007, con un análisis de una gran casuística (27, 170), se observa que tumores en lóbulo medio o lóbulos inferiores con tamaño superior a 4 cm tienen peor pronóstico que los tumores menores de 4 cm.

- *Invasión pleural*, Shimizu (216) destaca que la presencia de invasión pleural tendría el mismo efecto negativo en la supervivencia que la afectación ganglionar. Aunque para López Encuentra (130) no modifica el pronóstico entre los estadios patológicos, datos que están en desacuerdo por los emitidos por Ou (168). Maeda (113) mantiene que el papel de la afectación de la pleura visceral es determinante en el estadio IB.
 - *Invasión vascular intratumoral* (113).
 - *Citología pleural positiva para células tumorales*.
 - *Metástasis homolaterales pulmonares*
- Tipo de cirugía: completa o incompleta. Es después del TNM la característica más importante en pacientes intervenidos para estimar el pronóstico del paciente. Así lo establecen las guías de manejo del CBNM editadas en 2011 (154). En 1977, Gail (74) defendió este factor como uno de los más determinantes en la menor recidiva y mortalidad.

Entre los factores pronósticos negativos tras cirugía, se encuentran los siguientes: disección ganglionar mediastínica inadecuada, afectación extracapsular ganglionar, márgenes quirúrgicos a menos de 5 mm, resecciones pulmonares inferiores a lobectomía, afectación ganglionar mediastínica N2 en pacientes con tumor de pared torácica T3. La anemización que precisa transfusión perioperatoria es otro factor pronóstico negativo.

- Estudios histológicos de la pieza:
 - *Tipo histológico.* En la valoración de los factores pronósticos de una serie quirúrgica con estadios IA hasta IIIA, la IASLC observó una ligera ventaja en cuanto a supervivencia, en los tumores epidermoides, pero sólo entre los varones. Naruke (153) y Goya (84) no coinciden en estos resultados y presentan una supervivencia a cinco años del 56% para el adenocarcinoma y del 49% para el epidermoide. Pfannschmidt (177) encuentra en una serie quirúrgica que el tumor epidermoide, se asocia a mejor pronóstico. El carcinoma bronquioloalveolar es una estirpe más favorable con una supervivencia global del 40%, en cambio para el adenocarcinoma y el carcinoma epidermoide, se sitúa alrededor del 15% y para el carcinoma de células grandes del 10% (38, 174).
 - *Grado de diferenciación celular.* (27, 170) En un estudio que recoge 20.000 pacientes con CBNM en estadio I, encuentra que un bajo grado de diferenciación tumoral aumentan el riesgo de morir por el tumor.
 - *La invasión vascular y grado de neoangiogénesis,* es un factor histológico de mal pronóstico (29, 220, 165).
 - *La invasión linfática o la presencia de linfocitos B peritumorales* (70, 146, 165).
 - *Número de mitosis por campo.*
- Marcadores tumorales:
 - CEA
 - SCC
 - TPA
 - CYFRA.
 - ENOLASA. La enolasa neuronal específica es una isoenzima de la enzima intracitoplasmática enolasa que se encuentra de forma ubicua y que activa la entrada del 2-fosfoglicerol en la glicólisis, sólo

la subunidad gamma es específica del sistema endocrino. Siendo factor pronóstico de extensión de la enfermedad en el carcinoma microcítico de pulmón (104).

- Antígeno carbohidratado 125 (CA 125), antígeno polipeptídico tisular específico (TPS), antígeno carbohidratado 19-9 (CA 19-9).

- Datos de laboratorio:

- LDH; es el factor pronóstico más importante entre los test de laboratorio tradicionales (38).
- Niveles de hemoglobina
- Niveles de calcio
- Niveles de albúmina
- Antígenos eritrocitarios.

- Marcadores de biología molecular (42, 51, 70, 76, 92, 179, 212, 226, 227, 254) :

- Marcadores de proliferación tumoral: *DNA ploidie*, *Ki67*.
- Marcadores de adhesión celular: *CD44*.
- Alteraciones genéticas asociadas a activación de oncogenes.

C-MET es un receptor de la tirosin quinasa, su sobreexpresión conlleva un peor pronóstico del tumor.

K-ras, la presencia de mutaciones del gen K-ras conlleva peor supervivencia. Además es factor predictivo de pobre respuesta al tratamiento con platino o vinorelbina (29, 218, 243). Este gen codifica la proteína *p21* (localizada en la membrana celular en el margen citoplasmático).

EGFR; la delección del exón 19 EGFR o la mutación del exón 21 L858R, no parecen ser factores pronósticos del CB, sino más bien factores predictivos de respuesta a la medicación (10, 244, 255). Pertenece al grupo de los receptores epidérmicos de crecimiento, siendo los dos más estudiados el c-erb-B1 (EGFR) y el c-erb-B2 (HER2-neu) (254).

EML4-ALK; gen de fusión del gen de la proteína 4 similar a proteína asociada a microtúbulos equinodermos (EML4) y gen quinasa de linfoma anaplásico (ALK). Los pacientes cuyos tumores no tienen mutaciones en el EGFR o KRAS pueden tener otra anomalía llamada gen de fusión EML4-ALK. Se trata de un gen mutante que se produce cuando dos genes (EML4 y ALK) que normalmente funciona bien por su cuenta se fusionan en una forma híbrida que cambia su funcionalidad. Si el tumor tiene una mutación de EGFR o KRAS, EML4-ALK es negativo. El gen actúa como factor predictivo de respuesta a fármacos (50).

EGFR-TKIs. Las mutaciones somáticas en el dominio TK del EGFR son un factor predictivo de resistencia a la medicación.

- Alteraciones genéticas asociadas a inactivación de genes supresores.

p53, la mutación del gen p53 (que controla la reparación de ADN), no ha demostrado su influencia como factor pronóstico (13, 29).

Gen del retinoblastoma Rb, su pérdida de función puede asociarse a peor pronóstico.

p27 el gen que codifica la proteína p27 interviene en la reparación de los daños de ADN.

TIMP-1, proteína inhibidora de la actividad de las metaloproteinasas; con capacidad para aumentar la resistencia a la apoptosis, promover la proliferación celular y facilitar la angiogénesis.

- Mecanismos de reparación del ADN que hacen ineficaz el tratamiento quimioterápico:

ERCC1 Los niveles elevados de la *proteína de reparación por escisión del grupo de complementación cruzada 1*, son factores pronóstico de mejor supervivencia, cuando se comparan con los pacientes con bajo nivel de expresión de ERCC1. Además es un factor predictivo de mala respuesta al tratamiento con cisplatino cuando está elevado (166, 217).

RRM1 La subunidad reguladora de la ribonucleótido reductasa, cuando se eleva permite observar un mejor pronóstico en los pacientes. Además niveles elevados de RRM1 se asocian a una pobre respuesta al tratamiento con gencitabina (190,264).

BRCA1 asociado a resistencia al tratamiento con platino (42).

- Angiogénesis: VEGF, niveles elevados se asocian a peor pronóstico y pueden hacer sensible al paciente al manejo con inhibidores (92).
- Reguladores de la cascada metastásica: *Ciclina D-1*, *Catepsina*.
- Diferenciación neuroendocrina: *Sinaptofisina*, *Cromogranina*, *Bombesina*, *Neurolasa*, *GF11*, *ASH-1* (205).

1.6.1.2. FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE

Autores como Feinstein (178) han desarrollado un sistema de clasificación pronóstica en función del tipo de presentación clínica de la enfermedad y comorbilidades asociadas, demostrando que esta taxonomía de la enfermedad es superior al ECOG o la presencia de pérdida de peso. Este tipo de clasificación añade información al TNM y complementa el valor pronóstico de la clasificación final (220).

Colinet (43) defiende una nueva clasificación de factores pronósticos en la que incluye un índice de comorbilidades, que tras aplicarlo a un grupo de pacientes con carcinoma broncogénico fue capaz de prever cambios en la supervivencia tras el tratamiento del paciente.

En estudios con fines pronósticos se ha propuesto que en la primera valoración médica consten los signos y síntomas que ayuden a sospechar afectación a distancia o locoregional, así como conocer las comorbilidades que acompañan al enfermo que pueden, además, contraindicar la cirugía. En cada centro y de acuerdo con su experiencia y disponibilidad tecnológica se establecen protocolos de carcinoma broncogénico (133, 2,8 9, 251), que pueden contemplar la recogida de la siguiente información de utilidad para la toma de decisiones y para el estudio de los factores pronósticos:

- Edad (pacientes mayores de 70 años tienen peor pronóstico).

- Pérdida de peso.
- Estadío ECOG.
- Sexo (las mujeres tienen mejor supervivencia).
- SUV máx (valor estándar de captación máximo) del tumor primario medido en la PET.
- Antecedente de tumor (126).
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- Hábito tabáquico (48, 125).
- Diabetes (261).
- Hipertensión arterial (125).
- Test de la marcha (261).
- Estado civil.
- Síndrome depresivo.
- Calidad de vida.
- Nivel socioeconómico (169).
- CYP1A-1: La presencia de genes responsables de la producción de metabolitos del benzopireno, sustancia presente en el humo de tabaco; pues en pacientes con polimorfismo del gen CYP1A-1 se ha observado mayor índice de recurrencias y menos supervivencia (28).
- Polimorfismo de nucleótido simple en 15q24-15q25.1 (92).
- Clasificación de Feinstein para el grado de severidad clínica (63).
- Índice de Charlson de comorbilidades (47).
- Otros parámetros biológicos, clínicos, terapéuticos y moleculares

1.6.1.3. FACTORES DEPENDIENTES DE OTROS TRATAMIENTOS

- Tratamiento con quimioterapia.

Quimioterapia adyuvante o neoadyuvante.

El pronóstico infausto de esta enfermedad aún en pacientes con cirugía completa en estadios iniciales ha hecho considerara el añadir el tratamiento quimioterápico adyuvante con vistas a hacer desaparecer las micrometástasis (221), intentando

mejorar la supervivencia. La evaluación de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos, en pacientes con terapia adyuvante en estadios I, II o III, con regímenes basados en cisplatino encuentra un 5% de beneficio en la supervivencia (11, 16, 221).

La quimioterapia neoadyuvante ha aumentado la supervivencia en pacientes con tumores del sulcus superior y junto a la radioterapia amplía el número de resecciones completas (221). En los pacientes con tumores resecables N2 clínico se están usando esquemas de tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y radioterapia, bajo ciertas circunstancias.

- Tratamiento con radioterapia.

Los pacientes inoperables, o los que se niegan a cirugía, son referidos a tratamiento con radioterapia con intención curativa. Este tratamiento ofrece tasas de supervivencia del 50% en estadios I o II, y tienen como principales factores pronósticos el volumen del tumor (194, 220), la presencia de adenopatías hiliomediastínicas, la dosis total suministrada, el fraccionamiento del tratamiento y la realización del tratamiento completo.

La radioterapia adyuvante se indica en pacientes que presentan invasión mediastínica tras la cirugía o que no tienen cirugía completa. Esquemas terapéuticos de cirugía y radioterapia versus cirugía sola logran en estadios pN2 que disminuya la recurrencia local (221). Fuera de esta indicación este tratamiento debe de ser testado en ensayos clínicos controlados.

1.6.2. FACTORES PRONÓSTICOS EN CBNM LOCALMENTE AVANZADO POTENCIALMENTE RESECABLE

Los grupos pronósticos son semejantes a aquellos pacientes con CBNM resecable.

El factor pronóstico más importante entre pacientes con enfermedad N2 clínica incluidos en protocolos de tratamiento neoadyuvante es la respuesta completa histológica ganglionar. Otros factores asociados son el tamaño tumoral, el número de estaciones ganglionares afectas, la resección completa del tumor, los tumores del

sulcus superior, la morbilidad del procedimiento quirúrgico, el momento y tipo de tratamiento adyuvante.

1.6.3. FACTORES PRONÓSTICOS EN CBNM LOCALMENTE AVANZADO NO RESECABLE Y METASTÁSICO

- Estadio de la enfermedad: III / IV.
- Edad.
- Pérdida de peso.
- Estadio ECOG.
- Clínica predominante: SVCS, derrame pleural, metástasis hepática.
- Calidad de vida basal.
- Nivel de LDH sérica, hemoglobina, calcemia, albúmina, D-dímeros, presencia de trombocitosis.
- Sexo y edad.
- Presencia de células tumorales circulantes (119).
- Síndromes paraneoplásicos. Cuadros como el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, el síndrome de Cushing, o la presencia de dedos en palillos de tambor (38).
- Tratamiento: quimioterapia o quimio-radioterapia.

En este grupo de pacientes son pocos los estudios realizados de factores pronóstico. Los estudios de marcadores moleculares podrían tener impacto en el tipo de tratamiento (28, 194). Los pacientes con estadios avanzados no resecables mejoran su supervivencia con tratamientos que combinan quimioterapia y radioterapia (221), estando aún por dilucidar la cronología de los tratamientos, aunque parece que hacerlo de forma concomitante mejora los resultados. Uno de los factores de mejoría de la supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica, sería la quimioterapia (221).

1.7. TNM CLÍNICO Y TNM PATOLÓGICO

El descriptor TNM tiene dos apartados, según se evalúe al paciente previo a la cirugía (clínico) o tras la toracotomía y estudio histológico de la pieza (4, 5, 85).

Hay una primera clasificación clínica TNM (cTNM) basada en:

- datos clínicos (síntomas y signos)
- analíticos (hematimetría, electrolitos, LDH, calcio, fosfatasa alcalina, albúmina, GOT, GPT, bilirrubina, actividad de protrombina)
- hallazgos radiológicos (radiografía de tórax, TAC torácica, TAC abdominal, TAC craneal)
- hallazgos fibrobroncoscópicos
- pruebas de medicina nuclear (rastreo óseo isotópico, tomografía de emisión de positrones y PET-CT)
- pruebas invasivas como la toracoscopia o la mediastinoscopia o la mediastinotomía

Las técnicas diagnósticas deben buscar el mayor grado de certeza posible, siendo la demostración histológica de malignidad, el patrón oro.

Una vez sometidos los pacientes a toracotomía, la clasificación del carcinoma broncogénico se focaliza en aspectos derivados de la evaluación de la pieza y del tipo de cirugía, es la clasificación patológica o pTNM, que también reúne variables de la estadificación TNM clínica. Esta clasificación patológica es el “gold standard”.

La selección del descriptor TNM, frente a la clasificación por estadios de la IASLC de 1997 (245), ofrece mayor capacidad discriminativa para buscar diferencias pronósticas entre pacientes (35). Por otra parte, al reunir en un estadio varias posibilidades de TNM, a veces, es difícil demostrar en que subgrupo la terapéutica elegida muestra mejor supervivencia. El descriptor cTNM ayuda a seleccionar el tratamiento pero el pTNM refleja mejor el pronóstico del paciente (127).

Los factores pronósticos de CBNM resecado han sido estudiados en pocas ocasiones, con el fin de comparar, estadificación clínica y patológica. A pesar de la incorporación de tecnología diagnóstica más eficaz para la estadificación de la enfermedad, sigue existiendo incertidumbre en el estadio final de la enfermedad. La tendencia acerca de esta diferencia es a una infraestadificación de los pacientes (35), lo que puede explicar la menor supervivencia de los estadios iniciales clínicos frente a los patológicos (250).

En el Grupo Cooperativo del Carcinoma Broncogénico de SEPAR (GCCB-S) la clasificación clínica y patológica coinciden en un 47% de los pacientes, siendo más frecuente que el estadio clínico sea inferior al estadio patológico. A nivel internacional el nivel de acuerdo entre las clasificaciones TNM clínicas y patológicas oscilan entre 35%, 47% y 55%. Los cambios están influenciados por la progresión en la variable T o N, así el porcentaje de acuerdo entre los pT1 es del 74%, en el pT2 del 76%, en los pT3 53%, en los pT4 de 18%, en el pN0 del 89% y en el pN2 del 8%. El nivel de acuerdo entre estadios iniciales pIA y pIB está entre el 72-75%. Pero en estadios pIIB y pIIIB en el 22% y en pIIIA en el 8% (127).

Rostad (193) en pacientes mayores de 70 años intervenidos por carcinoma broncogénico en Noruega, observó una precisión del 64,4% del cTNM frente al pTNM. De 321 pacientes en estadio cIA 204 mantuvieron ese estadio patológico y de 432 pacientes en estadio cIB 153 migraron a un estadio superior.

Cerfolio (41) en una serie de 2048 pacientes demostró una migración del estadio clínico I por infraestadificación en el 32% (193/598 pacientes) y por sobreestadificación en el 7% (99/1450 casos). Con una supervivencia a cinco años del estadio pIA del 80%, del estadio pIB del 72% y del 87% para el estadio cI. Esta serie utilizó técnicas de estadificación clínica como el PET-TAC, USEB y USE.

La repercusión de esta mala clasificación clínica es fundamental para valorar tratamientos adyuvantes quimio o radioterápicos y seleccionar correctamente los estadios iniciales donde la cirugía tiene un papel curativo.

1.8.MARCADORES TUMORALES SÉRICOS EN CARCINOMA BRONCOGÉNICO

Los marcadores tumorales son elementos de las diferentes estructuras celulares o de la matriz extracelular, que se expresan en relación con el proceso de transformación neoplásica.

Los marcadores tumorales pueden ser detectados en el tejido tumoral o en líquidos orgánicos. Se pueden incluir marcadores genéticos, antígenos tumorales o anticuerpos.

Los marcadores tumorales séricos se analizan con sencillos test de laboratorio y son los que clásicamente se denominan marcadores tumorales. Son pruebas complementarias en pacientes tumorales de uso frecuente en la práctica clínica, son seguras y no agresivas y no conllevan un gasto sanitario excesivo, con un procedimiento estandarizado de extracción y de medida (36).

El marcador ideal debería de ser producido de manera selectiva por las células neoplásicas y tener valores proporcionales al tamaño o la cantidad de tumor existente en el organismo, así sería útil en el diagnóstico, la estadificación, el seguimiento y la evaluación pronóstica (82, 93). Además de aumentar la exactitud de las pruebas actuales para el diagnóstico y estadificación y la respuesta terapéutica (10, 37, 222).

El número de marcadores moleculares y séricos analizados en la literatura, como posibles factores pronóstico, es muy numeroso, y su uso no se ha generalizado debido a los resultados discordantes de la literatura. Estas diferencias pueden ser explicadas por distintas razones metodológicas (174):

- Evaluación de series pequeñas o clínicamente heterogéneas en cuanto al estadio y tipo de tratamiento.
- Tiempo de seguimiento, ya que variables con significado pronóstico a corto plazo lo pierden en seguimientos prolongados.

- Selección de covariables analizadas en el estudio multivariante, ya que la exclusión del estudio de variables con significación pronóstica reconocida puede dar valor pronóstico a otras variables, que en realidad no la tienen.
- Diferencias metodológicas en la determinación de la variable (por ejemplo determinación inmunohistoquímica frente a otro tipo de técnica molecular).

Los marcadores tumorales séricos (MTS) incluyen gran variedad de sustancias: proteínas oncofetales, proteínas estructurales y sus fragmentos, enzimas, antígenos de membrana y hormonas peptídicas y no peptídicas. Son dos las que conforman el tema de estudio:

- Glicoproteínas: antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno de células escamosas (SCC).
- Citoqueratinas: antígeno polipeptídico tisular (TPA), el antígeno específico polipeptídico tisular (TPS) y el fragmento de la citoqueratina 19 (CYFRA).

En la recomendaciones sobre despistaje, estadificación o seguimiento del carcinoma broncogénico no células pequeñas, ni la American Thoracic Society (ATS) ni la European Respiratory Society (ERS) incluyen los marcadores tumorales séricos entre la lista de parámetros biológicos necesarios (4, 258).

Además no existe un punto de corte establecido para cada marcador en función del tipo de carcinoma broncogénico ni de la situación clínica a evaluar.

En el diagnóstico precoz no son útiles por su escasa sensibilidad y especificidad. En el diagnóstico de estirpe tumoral entre pacientes con sospecha de tener un tumor pierden papel frente a las técnicas citohistológicas, pero pueden tener cierta utilidad entre los pacientes con mal estado general y sospecha de enfermedad avanzada, para evitar técnicas invasivas, pues pueden ayudar a separar carcinomas broncogénicos en los dos grupos principales: células pequeñas o no células pequeñas.

Podrían ser de utilidad clínica si ayudaran en la decisión terapéutica de los pacientes siempre que pudiera demostrarse una correlación entre niveles de marcadores

tumorales y estadio de la enfermedad, y pudiera encontrarse un punto de corte entre diferentes TNM. Como refiere Watine (258) la principal meta que debe tener el clínico ante un paciente con carcinoma no broncogénico es separar los casos potencialmente resecables de los inoperables, y sobre esa hipótesis son pocos los trabajos que consiguen alguna conclusión en relación a los marcadores tumorales séricos.

Entre pacientes con CBNM es más frecuente encontrar series de casos no susceptibles de tratamiento quirúrgico, que describen niveles de marcadores tumorales elevados en estadios avanzados frente a estadios iniciales, sin embargo, son escasos los estudios de series quirúrgicas con pacientes en estadios iniciales, en donde se investigue el papel de los marcadores tumorales séricos (225). Los marcadores tumorales reflejarían más la masa tumoral que la extensión anatómica del tumor, con lo que no son útiles para separar estadios IIIA de IIIB (219) ni predecir la resecabilidad ni evitar las toracotomías exploradoras. Se ha estudiado la asociación entre los niveles del marcador tumoral y el estadio tumoral, para después analizar si los incrementos del marcador tumoral conllevaban una caída en la supervivencia.

El descenso de los marcadores tumorales se puede relacionar con la respuesta al tratamiento, así se observó en un grupo de pacientes con valores elevados de SCC y CYFRA, en los que tras cirugía curativa se produjo un descenso de los mismos entre uno o dos días después de la intervención; en los casos en que esto no ocurriera podría ser necesario indicar un tratamiento adyuvante (61). Además su elevación podría interpretarse como recaída tras tratamiento, o ausencia de respuesta a la terapéutica (77, 222, 240).

El papel de los MTS como factores pronóstico se ha estudiado desde los primeros trabajos, bien utilizando un marcador o una combinación de ellos, para conseguir una mayor capacidad predictiva (31). Su valor pronostico en pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico con niveles elevados previos al tratamiento, es de una disminución proporcional de la supervivencia (31, 219, 258). Pero la mayor parte de las series incluyen estadios avanzados y por tanto el papel de los MTS como factores pronóstico para pacientes potencialmente quirúrgicos debería de ser evaluado.

1.8.1. GLICOPROTEÍNAS

Entre los antígenos asociados a tumores el grupo más numeroso está formado por los localizados en la membrana celular. Estos antígenos juegan un papel importante en las interacciones entre las células y la matriz extracelular, en la adhesividad celular y están íntimamente relacionados con la malignización, progresión y metástasis.

Forman parte de este grupo los marcadores CEA, SCC, CA 125 y CA 19,9.

1.8.1.1. CEA: ANTÍGENO CARCINOEMBRIONARIO

El marcador tumoral CEA es una glicoproteína que contiene aproximadamente un 50% de carbohidratos con un peso molecular de 180-200 kDa y una cadena peptídica única. Esta proteína se genera a partir de una amplia familia de 29 genes CEA. Todos estos genes CEA están localizados en el brazo largo del cromosoma 19. Como antígeno tumoral el CEA se expresa en más de 95% de los carcinomas colo-rectales, gástricos y pancreáticos; así como en el 70% de los carcinomas broncogénicos no células pequeñas, en el 50% de los tumores de mama, carcinomas mucinosos de ovario, y adenocarcinomas de endometrio (79).

Esta proteína se localiza en la membrana celular, el estudio de sus aminoácidos establece que pertenece al grupo de la inmunoglobulinas; su papel sería influir sobre la adhesividad, interacciones en la transducción, capacidad metastásica, y en la diferenciación de las células.

El papel de CEA como herramienta diagnóstica en el carcinoma broncogénico es dudoso. El CEA tiene una sensibilidad del 43% y una especificidad del 89%, para cualquier carcinoma broncogénico. Para los carcinomas broncogénicos adenocarcinomas tiene una sensibilidad del 47% (35-60%) y una especificidad del 95% (8, 57, 219, 239). Falsos positivos del CEA para el carcinoma broncogénico pueden encontrarse entre fumadores, EPOC, patología hepática, colitis ulcerosa, pancreatitis, infecciones pulmonares, cánceres digestivos y ginecológicos (163, 219).

Entre un 40-80% de los pacientes con carcinoma broncogénico tienen valores elevados de CEA en sangre (97). La concentración sérica del CEA se relaciona con la extensión del tumor (72, 82, 97, 162, 202) y aporta información tanto para la estadificación como para la orientación pronóstica, pero los estudios que lo demuestran tienen pequeño poder estadístico y el número de variables incluidas en el estudio multivariante es pequeño (38).

Moro (146), en una serie de pacientes no seleccionada por el tipo de tratamiento, observó que el CEA no se asoció al descriptor T ni al descriptor N, aunque sí al estadio. Para Hsu (98) entre estadios pI, el CEA no discriminó T1 de T2, aunque su valor como factor pronóstico sea equiparable al TNM. Tomita (237, 239) refiere similares resultados, en adenocarcinomas pero no en los epidermoides.

Para Watanabe (257) las alteraciones en los marcadores CEA, SCC o CYFRA no son capaces de separar afectación N1 de N2.

Los valores elevados de CEA preoperatorio se han asociado a mayor estadio que el establecido por pruebas de laboratorio y radiológicas (110, 219).

Los niveles de CEA preoperatorio se han investigado como predictores de enfermedad N2, Takamochi (234), describió que el CEA y el diámetro tumoral son más predictoras de enfermedad N2 que el diámetro de las adenopatías en la TAC. Fukui (72) asocia significativamente la elevación de CEA a pN2, sobre todo en el estrato de tumores menores de 1,5 cm. Fukai (71) y Tomita (238) obtuvieron resultados similares en la asociación entre CEA y pN1, como único factor diagnóstico. Sin embargo Fuwa (73) no consigue, en análisis multivariante que CEA pronostique la presencia de pN2.

Además se ha visto asociación entre algunas características histológicas (201), como el grado de invasión vascular y la elevación de CEA (152, 165). Pacientes en estadio I patológico, con tumores menores de 2 cm, sin invasión vascular y con CEA < 5 ng/ml,

tienen un 100% de supervivencia tras resección completa (165). Shimizu (216) asemeja la elevación de CEA como factor pronóstico, a la presencia de invasión pleural.

Se ha considerado incorporar el nivel de CEA con otras variables radiológicas, sobre todo en adenocarcinomas menores de tres centímetros sin adenopatías mediastínicas en la TAC, para crear así patrones de riesgo y de esa manera, favorecer cirugías que conlleven resecciones pulmonares menores o de alto riesgo por edad del paciente superior a 80 años (9, 233). Higashi crea un modelo predictivo en adenocarcinomas, en el que se reúnen variables como el SUV, la imagen radiológica del tumor en TAC y el valor de CEA con un punto de corte de 20 ng/ml (94).

Parece que los tumores del tipo adenocarcinoma broncogénico tienen más frecuentemente niveles elevados de CEA, aunque no hay evidencia de que los tumores productores de CEA tengan mayor agresividad que los adenocarcinomas no productores entre pacientes en estadios avanzados (162). Kulpa describe que entre un 20-30% de los pacientes con carcinomas epidermoides pueden tener niveles elevados de CEA (120).

Un estudio de Concannon de 1970, establece que niveles de CEA por encima de 15 ng/ml hacen poco probable el tratamiento quirúrgico (219) y Sadoff (199) estima que valores 50 veces superiores al punto de corte de la normalidad se relaciona prácticamente siempre con diseminación metastásica.

La serie del Lung Cancer Study Group (74) estableció, en un estudio univariante y para enfermos en estadio I, que los pacientes con CEA menor de 2,5 ng/ml tuvieron recidiva tumoral en el 12% frente al 42% entre los pacientes con valores superiores ($p < 0.009$). En el análisis multivariante se observó que en el subgrupo de pacientes con pN 1-2, estirpes no epidermoides y afectación de la pleura visceral, aparecía como factor pronóstico de supervivencia CEA mayor o igual a 2,5 ng/ml. Pero CEA no aporta información como factor pronóstico de supervivencia cuando se evalúan todos los pacientes del estudio.

Icard (99) encontró relación entre estadio de la enfermedad y aumento de CEA. Para pacientes con valores de CEA preoperatorios por encima de 10 ng/ml tenían mayor porcentaje de toracotomías exploradoras y de resecciones incompletas, pero no encontró para este marcador capacidad predictora de resecabilidad. Así mismo observó que niveles mayores de 30 ng/ml se asociaban a peor supervivencia.

Takahshi (232) en un grupo de pacientes, fundamentalmente en estadios avanzados, observó que los puntos de corte que influyeron en la supervivencia a un año y cinco años fueron 18 ng/ml y 5 ng/ml, respectivamente.

Nonaka (162) observó que el CEA se elevó en estadio III más que en II o I, de forma estadísticamente significativa, pero no hubo diferencias entre el I y el II. Así mismo se observaron diferencias entre T1 y T2 pero no entre T2 y T3. Datos que ya había descrito en 1995.

Buccheri (30), encontró un papel pronóstico en los niveles preoperatorios de CEA, pues cuando se eleva tras cirugía, consigue identificar de forma más segura pacientes con recidiva. Kashiwabara (113) en enfermedad N2 usó el CEA para intentar separar pacientes T3 de T4, y de esa manera evitar otras técnicas diagnósticas, pero no lo consiguió.

Sawabata (211) observa que entre pacientes con estadio I con niveles por encima de 5 ng/ml hay una supervivencia a 5 años del 49% frente al 72% de aquellos con niveles inferiores ($p < 0,0001$). Maeda en 2011 (135), en una población pIB describe el papel de CEA en el estudio univariante que se transforma en tendencia en la regresión de Cox ($p < 0,097$).

La comparación entre niveles plasmáticos y positividad de CEA en la pieza quirúrgica ofrece resultados opuestos, pues niveles elevados de CEA en estudios inmunohistoquímicos de la pieza, se han relacionado con mejor supervivencia (253). Esa misma tinción con una tipología específica, junto a normalización de los valores de

CEA en el seguimiento de los pacientes, también es un factor pronóstico favorable de supervivencia (210).

1.8.1.2. SCC: ANTÍGENO DE CÉLULAS ESCAMOSAS

El antígeno de células escamosas (SCC), es una fracción del antígeno tumoral TA-4 obtenido de células escamosas de carcinoma de cuello uterino, fue inicialmente descrito como marcador tumoral en el cáncer de cérvix (82). El SCC es una glicoproteína con un peso molecular de 48000 Dalton. Su papel es inhibir de las proteasas en el citoplasma celular y se desconoce el mecanismo por el cual se eleva en sangre en los pacientes. Sus niveles no parecen guardar relación con edad ni género ni el grado de diferenciación tumoral. Pero sí con tumores de cérvix uterino, cabeza y cuello, pulmón y esófago.

Los falsos positivos se asocian a contaminación con epitelio de la piel, embarazo, insuficiencia renal y enfermedades no malignas cutáneas como impétigo y eczemas y en enfermedades inflamatorias o infecciosas pulmonares.

Su especificidad está en un 89% (similar al CEA) y la sensibilidad en un 35%. La información que ofrece no se solapa con la del CEA (21). Su elevación es mayor entre los pacientes con histología epidermoide (41%) que entre los paciente con adenocarcinoma (25%). En la serie de Kagohashi esta diferencia fue significativa, encontrando una elevación del 53% en los epidermoides versus un 14% en los adenocarcinomas (109).

Tanto los adenocarcinoma como los epidermoides del CBNM, pueden presentar elevación del SCC en sangre. Kagohashi (109) utilizó el SCC con un punto de corte para pronosticar la histología epidermoide y encontró que valores por encima de 40 ng/ml se asocian a tumor epidermoide y si el paciente tuviera una histología pulmonar diferente, se debería descartar la presencia de una histología epidermoide en otra localización.

Takeuchi (235) en una serie de 124 pacientes sometidos a cirugía realiza un estudio pronóstico sobre el punto de corte de 1,5 ng/ml (el 69% de los pacientes estaban por debajo). Separó los pacientes en función de valores normales y patológicos y por subtipos histológicos de adenocarcinomas (75 pacientes) y carcinomas epidermoides (49 pacientes). La elevación del SCC no estuvo relacionada con el tipo histológico. Cuando comparó en los adenocarcinomas T1-T2 frente a T3-T4 demostró que los niveles de SCC se elevaban conforme aumentaba el descriptor T, lo mismo que cuando comparó estadios I-II frente a III-IV, en los que a mayor estadio mayor SCC, pero no encontró relación con el descriptor N. Observó que entre los pacientes con adenocarcinoma, los que tienen valores elevados tienen peor pronóstico respecto a los que tienen valores normales, siendo su supervivencia a cinco años de 32% y 57% respectivamente. En el caso de los carcinomas epidermoides no encontró relación entre SCC, T, y supervivencia.

Sánchez de Cos (206) definió la relación entre niveles de marcador y masa tumoral. Recoge 192 casos de cáncer de pulmón incluyendo 54 casos con tipo células pequeñas. Los divide en grupo A: CBM con enfermedad limitada (22 casos) y estadios I-II-IIIa en CBNM (45 casos) y grupo B: CBM con enfermedad extendida (32 casos) y estadios IIIa-IV en CBNM (93 casos). Adoptó un punto de corte de 2,5 ng/ml. El tumor con mayor índice de pacientes por encima del valor de corte fue el carcinoma epidermoide (47%) seguido del adenocarcinoma (14%). Los pacientes con carcinomas tipo epidermoide presentan niveles más elevados de SCC en el grupo A que en el grupo B; y el porcentaje de pacientes por encima del punto de corte fue también más elevado en el grupo B que en el grupo A. En el estudio pronóstico, en análisis univariante encontró que pertenecer al grupo A y tener un SCC menor de 2,5 ng/ml son factores asociados a mejor supervivencia. Pero en el estudio multivariantes el SCC (tratado como variable dicotómica con valores de punto de corte 2,5 ng/ml) no aportó información sobre la estadificación tumoral TNM. Ni Diez (57), ni Body (21) encontraron relación entre masa tumoral y nivel de SCC.

Vassilakopoulos (252) en una serie de 100 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, encuentra un punto de corte de 1,4 ng/ml útil como elemento diagnóstico

de carcinoma broncogénico frente a otras patologías no tumorales con sensibilidad de 0,55 y especificidad de 1, que valida en una serie prospectiva, y del que no investiga relación con el estadio tumoral. Con respecto al papel pronóstico en el estudio multivariante para el SCC preoperatorio no obtienen datos concluyentes pues pierde significación frente a la clasificación por estadios o la edad de los pacientes, aunque sí parece ser factor en el estudio univariante.

Moro (146) no encontró diferencias entre niveles de SCC y estadios tumorales, excepto si selecciona aquellos pacientes que son operables donde SCC es diferente entre estadios I y II frente a III. Tampoco encuentra diferencias entre tipos histológicos y no obtiene un valor pronóstico para SCC.

Otra utilidad del SCC es su nivel prequirúrgico y postoperatorio. Parece ser que los pacientes con niveles normales de SCC en el postoperatorio tienen una mejor supervivencia, convirtiéndose en un factor pronóstico más importante que el nivel de SCC preoperatorio (246).

Ho (96) y Sun (228, 229) describen una correlación entre niveles elevados de SCC y la presencia de recurrencia tumoral.

1.8.2. CITOQUERATINAS

Las citoqueratinas pertenecen a la familia de los filamentos intermedios del citoesqueleto de las células epiteliales (183), cuya expresión no se pierde en los tumores derivados de éstas.

El citoesqueleto es una compleja red que determina la estructura de las células eucariotas, su membrana celular y su retículo endoplasmático liso. Forman parte del citoesqueleto microfilamentos (7-9,5 nm de diámetro), microtúbulos (25 nm) y filamentos intermedios (10-12 nm). Las citoqueratinas constituyen el elemento fundamental de los filamentos intermedios.

Una citoqueratina es una estructura formada por un tetrámero de protofilamentos, cada uno constituido por dos subunidades: una ácida (subunidad tipo I) y otra básica (subunidad tipo II). Al estudiar las subunidades por medio de electroforesis con gel se expresan 20 subunidades, de acuerdo con su peso molecular y su punto isoeléctrico.

Las subunidades 1 a 8 son polipéptidos básicos o citoqueratinas tipo II, las 9 a 20 son polipéptidos ácidos o citoqueratinas tipo I. La expresión de cada subunidad depende del tipo de epitelio en que se generan. Así los epitelios simples y los pseudoestratificados, como corresponden a los epitelios respiratorios, expresan las subunidades 7, 8, 18 y 19 (34, 185).

Se desconoce como aparecen en plasma las citoqueratinas, en los pacientes con carcinoma broncogénico, se postula que es un signo indirecto de muerte celular (59, 183) más que de duplicación celular. Se cree que la producción de citoqueratinas puede ser una medida indirecta de la expresión de RNA mensajero. Su concentración en sangre periférica puede reflejar la masa tumoral, en relación al porcentaje de lisis tumoral u otras características tumorales potencialmente agresivas (34).

Los tres marcadores tumorales más estudiados de este grupo son el TPA (antígeno polipeptídico tisular), el TPS (antígeno específico polipeptídico tisular) y el CYFRA 21-1 (fragmento de la citoqueratina 19).

1.8.2.1. TPA: ANTÍGENO POLIPEPTÍDICO TISULAR

El antígeno polipeptídico tisular (TPA) es una proteína soluble, que corresponde a fragmentos de citoesqueleto formados de las citoqueratinas 8, 18 y 19 (19, 34), estas citoqueratinas son específicas de tumores epiteliales (82). El TPA es producido durante la fase S a M del ciclo celular y su expresión está en relación a la proporción de células en mitosis y la agresividad tumoral y por tanto con la supervivencia del huésped (39). Se puede medir en suero, orina y otros fluidos corporales por radioinmunoanálisis, y se produce en una gran variedad de tumores (37).

Descubierto a la vez que el marcador CEA (36), no ha tenido la misma difusión y desde la aparición de CYFRA su uso ha desaparecido de la práctica clínica, pues se ha demostrado en varios estudios que existe una correlación muy elevada entre los dos marcadores (67).

Parece estar relacionado con el estadio tumoral y la respuesta al tratamiento (32, 37). Así los enfermos con respuesta terapéutica o progresión de la enfermedad mantendrían cambios proporcionales del TPA.

La relación entre valores de TPA y estadio tumoral pudiera ser mayor en el tipo epidermoide y adenocarcinomas que en el CBM.

Puede predecir la resecabilidad del tumor con una precisión similar al TAC (51); pudiendo tener un papel pronóstico (pero de menor impacto que cualquiera de los comparados), al estar asociada la elevación del TPA a una menor supervivencia independiente del descriptor T y el tipo histológico y otras variables (estado general, pérdida de peso) (39). Siendo su papel útil tanto en adenocarcinomas como carcinomas epidermoides. Buccheri (35) ha desarrollado múltiples investigaciones sobre TPA, en una serie de 1206 pacientes en fase clínica y 209 pacientes en fase patológica, y encontró que TPA aumentaba la estimación de la supervivencia si se consideraban los descriptores T, N, M separadamente, junto a otras variables que entran en el modelo como estado general y pérdida de peso.

1.8.2.2. TPS: ANTÍGENO ESPECÍFICO POLIPEPTÍDICO TISULAR

Al realizar un estudio de los 35 epitopos del mapa inmunológico del TPA, se observó que el epitopo mayor de la citoqueratina 18, se reconocía específicamente por un anticuerpo monoclonal definido como M3. Este epitopo es detectable en suero por análisis radioinmunológico y se denominó TPS.

1.8.2.3. CYFRA

El CYFRA 21-1 es un marcador que también pertenece al grupo de las citoqueratinas. Dentro de las cinco familias de citoqueratinas que se expresan específicamente en las líneas celulares del CB, el fragmento ácido del polipéptido de la citoqueratina subunidad 19 se denomina CYFRA 21-1 (secuencia 311-367). En los pacientes con CBNM se puede medir por técnicas de inmunohistoquímica su presencia en suero con anticuerpos anticitoqueratinas, con una vida media estimada de 4 días.

La eliminación de CYFRA se realiza por vía renal y en pacientes con insuficiencia renal los niveles elevados no son interpretables (183), también se encuentran falsos positivos en caso de patología benigna hepática, digestiva o ginecológica; o en patología tumoral de tipo epidermoide, en metástasis hepáticas y en tumores ginecológicos.

CYFRA tiene una sensibilidad alrededor del 57% y una especificidad del 88%, para cualquier carcinoma broncogénico. Para los carcinomas broncogénicos epidermoides parece tener una sensibilidad del 66% y una especificidad del 91% (219). El porcentaje de pacientes positivos en estadios iniciales ronda el 43% y parece que es más probable se eleve el CYFRA entre los tumores epidermoides que en los adenocarcinomas (90,224). Así Lai (122) describe que la sensibilidad ronda el 62% en epidermoides, el 39% en adenocarcinomas y el 36% en tumores de células grandes.

Un valor elevado de CYFRA puede tener un papel diagnóstico entre los enfermos con CBNM. Aún está por determinar si existe una relación con determinados tipos histológicos, aunque entre los carcinomas de tipo epidermoide y el resto de histologías, se aprecia que las diferencias en las cifras del marcador son estadísticamente significativas. En series quirúrgicas y no quirúrgicas, se observa que a medida que aumentan los niveles de CYFRA, se observa un mayor estadio tumoral (146, 151, 185, 224, 259). Lai (122) observó que a mayor nivel de CYFRA mayor estadio, pero esto fue así sólo para los tumores epidermoides, no para el resto.

Niklinsky (159) comunicó que el CYFRA discriminó los estadios I y II frente a III y IV, pero no fue capaz de diferenciar entre el estadio I del II.

Colinet (61) introdujo el CYFRA dentro de un índice de comorbilidades que es capaz de predecir la supervivencia a largo plazo.

Otra implicación clínica es la capacidad de este marcador para ser un factor pronóstico de la extensión de la enfermedad y del tipo de tratamiento a considerar; hay trabajos que apuntan a valores medios menores entre los enfermos que son sometidos a intervención quirúrgica respecto a los que son inoperables (31, 183, 185). Pero el metaanálisis de Pujol (181) muestra que, para cualquier estadio, CYFRA tiene un papel pronóstico de supervivencia a un año, con un HR 1,88 (1,64-2,15) $p < 0,0004$, independiente del estadio y el estado general del paciente.

Chakra (2008) infiere un factor pronóstico a CYFRA semejante al VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), pues ambos se asocian a un aumento de la mortalidad en una serie de pacientes con escasos estadios clínicos I.

Wieskopf (259) establece en su estudio que un 100% de los pacientes con valores de CYFRA superiores a 32 ng/ml estaban en un estadio IIIB o IV. Rastel (219) refiere que valores por encima de 13 ng/ml corresponden a un valor predictivo positivo de 78% para estadios IIIB o IV. En un estudio acerca de variables pronósticas entre pacientes de carcinoma broncogénico no microcítico (en cualquier estadio) en el momento de la valoración inicial, se observa que valores por encima de 3,6 ng/ml se asocian de forma clara con una supervivencia peor (43, 82, 184). Incluso entre pacientes con estadios tumorales avanzados el CYFRA tendría un papel predictor de supervivencia (6).

Satoh (209) afirma que en pacientes con CBNM y niveles iniciales de CYFRA mayores de 3,4 ng/ml sería aconsejable investigar la presencia de metástasis, y con valores superiores a 31,1 ng/ml, debería ser obligatorio.

Kashiwabara (112) estudió SCC, CEA, CYFRA y sólo éste se asoció con el estadio tumoral y la supervivencia a dos años, el resto no.

También se ha utilizado la medida de CYFRA de forma secuencial, en pacientes con quimioterapia y enfermedad avanzada, como dato indirecto de la respuesta al tratamiento y de la supervivencia (183, 248). O en el caso de pacientes intervenidos para monitorizar la presencia de recidiva.

Su valor pronóstico en pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico, en series sin seleccionar el tratamiento final, con niveles elevados de CYFRA, se asocia a una disminución de la supervivencia (31, 219, 258).

Muley (149, 150), estudió el CEA y el CYFRA como factor pronóstico univariante, y creó una fórmula matemática con ambos CEA y CYFRA, que también consiguió alcanzar significación estadística. El índice numérico de esa ecuación, junto a variables clínicas y radiológicas, fue incluido en el análisis multivariante, logrando una adecuada verosimilitud. Pero Blakenburg (20) no consigue validar en su serie estos resultados.

Los valores de CYFRA y TPA están directamente relacionados dada su coincidencia en el determinante antigénico (31, 34, 67, 114, 123, 161, 248).

HIPÓTESIS

OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS

1. Los marcadores tumorales séricos (MTS), aislados o combinados, mejoran la predicción de la estadificación pTNM sobre la única consideración del cTNM.
2. Los marcadores tumorales séricos (MTS), aislados o combinados, son factores pronósticos de supervivencia independientes de la clasificación pTNM y la mejoran.

3. OBJETIVOS

Objetivo general:

Estimar la capacidad discriminante diagnóstica clasificadora estadificadora y pronóstica de los MTS.

Objetivos específicos:

En una población de casos consecutivos de CBNM operados:

- 1) Describir las características clínicas, la estadificación clínica y patológica de los pacientes CBNM.
- 2) Describir la distribución de los marcadores tumorales séricos en los pacientes CBNM.
- 3) Estimar el rendimiento de los MTS (solos o combinados con el estadio clínico) para el diagnóstico del estadio patológico (IA y IB versus el resto) en pacientes con CBNM.
- 4) Estimar el rendimiento de los MTS (solos o combinados con el estadio patológico) para el pronóstico de la supervivencia de los pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico excluidos los casos con resección incompleta o toracotomía exploradora (CBNM-R0), sin mortalidad operatoria ni tratamiento de inducción.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. POBLACIÓN

Pacientes con carcinoma broncogénico (CB), del tipo histológico no células pequeñas, que incluye las estirpes epidermoide, adenocarcinoma, de células grandes, o mixto, que han sido operados mediante toracotomía con intento curativo en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, a los que se halla extraído una muestra de sangre para medir CEA, SCC, TPA y CYFRA.

Se incluyen los pacientes intervenidos a partir del mes de octubre de 1993 hasta septiembre de 1997, ambos inclusive, de forma consecutiva como una cohorte.

Las variables seleccionadas se habían previamente definido y descrito los procedimientos para su medida. El formato de recogida de datos es único durante los cuatro años del estudio y es el mismo que se utiliza en el Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S) pues estos pacientes forman parte de este estudio multiinstitucional (88). Estos pacientes a su vez han formado parte de la base de datos internacional con la que la IASLC ha actualizado el último TNM (80, 242).

La población inicial de estudio excluye a los pacientes con tratamiento neoadyuvante (quimioterapia o quimioradioterapia), los carcinomas broncogénicos sincrónicos múltiples y los carcinomas broncogénicos de tipo célula pequeña (con diagnóstico pre o posttoracotomía). También se excluyen los estadios tumorales con metástasis a distancia diagnosticadas en la fase clínica o patológica. No se incluyen aquellos pacientes que no tengan extraídos marcadores tumorales, ya sean uno o varios o todos (TABLA I, II, III y IV. GRAFICO 1).

Los enfermos son estudiados en fase clínica de acuerdo con el protocolo consensuado que reúne los criterios de reseabilidad y operabilidad (2).

La clasificación TNM se basa en la publicada en 2010 por la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (ANEXO I, 223). El estadio clínico se establecía con aquellas técnicas previas a la toracotomía. El estadio patológico se definía a través de los hallazgos de la toracotomía, de los estudios histológicos de la pieza extraída y de la reunión de datos clínicos. Las variables que recogen los descriptores TNM 2010, de acuerdo con la séptima clasificación de la IASLC, se crean con datos recogidos prospectivamente en la base de datos de GCCB-S de 1997, por medio de una comprobación individual y con una comprobación de órdenes de asignación lógica.

Para cada variable recogida en el registro se indicaba el procedimiento diagnóstico utilizado para su clasificación; en caso de utilizar varios se elegía el más resolutivo (decisión tomada por el comité de coordinación del grupo GCCB-S, formado por dos cirujanos torácicos y un neumólogo) (129, 131, 133).

Para el tamaño tumoral clínico se utilizó la radiografía de tórax o la TAC.

Para clasificar la afectación N2 clínica, se pudo utilizar la TAC (adenopatías mediastínicas superiores a un centímetro en áreas 4, 7 o 10; o presencia de adenopatías en el territorio de la ventana aortopulmonar o mediastínicas anteriores en caso de tumores izquierdos (5) o la mediastinoscopia; en el registro se detalla el procedimiento utilizado. En esta serie de casos del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, en todos los pacientes con diagnóstico previo a la toracotomía de carcinoma broncogénico se procedía a mediastinoscopia sistemática pronóstica y mediastinotomía anterior izquierda si el tumor era izquierdo (localización parenquimatosa en lóbulos superior izquierdo o lesión endobronquial en bronquio principal izquierdo).

Para la clasificación N1 o N2 clínica de certeza se precisa de estudio cito-histológico de confirmación. De esta forma es posible controlar la certeza clasificatoria (Grado C) de cada variable y por tanto, la seguridad de los diferentes apartados T, N o M (245).

La clasificación de la cirugía fue de toracotomía exploradora cuando no se realiza resección pulmonar con fines terapéuticos por causa oncológica o funcional y puede o no haber diagnóstico previo de carcinoma broncogénico.

La cirugía completa estándar o presuntamente completa precisa límites de resección microscópicos libres de tumor y muestreo ganglionar mediastínico, con adenopatías sin infiltración periganglionar y con márgenes adenopáticos (adenopatías 2 y 9) no infiltrados, o ausencia de formaciones ganglionares sin confirmación histológica y sin derrame pleural neoplásico.

La resección incompleta se define por aquellos pacientes en que existe afectación del muñón bronquial o de la línea de sección vascular, cuando hay tumor periférico residual o derrame pleural con afectación tumoral pleural, cuando hay adenopatías tumorales no resecadas o resecadas con afectación extraganglionar o biopsia de adenopatías positiva sin exéresis de las mismas.

La evaluación ganglionar durante la toracotomía de las adenopatías hilio-pulmonares y mediastínicas se definió de cuatro maneras: No realizada: si no se toman biopsias de las adenopatías mediastínicas ni se extirpan. Biopsia: se toman fragmentos de una o varias adenopatías, sin intención de hacer un muestreo de todas las estaciones ganglionares.

Exéresis de adenopatías: se extirpan adenopatías en una o varias estaciones ganglionares, sin intención de extirparlas todas. Además, se incluye aquí el muestreo ganglionar, que debería obtener, al menos, una adenopatía por cada estación ganglionar mediastínica del lado intervenido. Disección reglada del mediastino: la que se realiza con una radicalidad encaminada a extirpar todas las adenopatías en todas las estaciones ganglionares del mediastino del lado operado, a ser posible en bloque con la grasa circundante, de tal forma que no quede constancia visual ni palpatoria de adenopatías en ese lado del mediastino.

Se clasificaba NO quirúrgico-patológico si se efectuó disección radical mediastínica o muestreo de, al menos, cuatro áreas adenopáticas (2 - sólo si el CB es derecho -, 4, 7 y 10

homolaterales al tumor) (103, 131). Es indispensable al menos el muestreo sistemático para caracterizar el N0 patológico (75, 102, 245).

Los controles de calidad se realizaron en forma de auditorías internas para evaluar el número de casos, del número de variables con respuesta adecuada por caso y de la ausencia de error en la transmisión de la información, sobre una muestra aleatoria de enfermos. Así como auditorías externas para evaluar el número de casos intervenidos y los registrados, la clasificación TNM clínica y la TNM patológica (127, 129, 131), la clasificación de la evaluación mediastínica quirúrgica-patológica, la clasificación de cirugía, variables funcionales y evolución (87).

Los pacientes fueron intervenidos por los cirujanos del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, no teniendo información sobre el resultado de los MTS. El índice de casos operados sobre el número de los registrados es del 100%, incluyendo las resecciones incompletas y las toracotomías exploradoras.

El número de registros con datos en todas las variables es superior al 70%. El tipo de evento para la supervivencia es el tiempo transcurrido desde la fecha de la cirugía hasta la muerte por cualquier causa. La fecha del último seguimiento es octubre de 2007.

La mortalidad postoperatoria (TABLA III), considera toda las defunciones asociadas a la cirugía, independientemente del tiempo (30 días o más) y del lugar (intra o extrahospitalariamente).

La supervivencia se calculó desde el día de la intervención hasta el momento de la última revisión. La mortalidad en el seguimiento describe las muertes por todas las causas, no sólo por el carcinoma broncogénico y excluye a los casos de mortalidad operatoria arriba definida. Los pacientes perdidos en el seguimiento se incluyen en el estudio.

Los registros se transmiten de forma manuscrita en el modelo de hoja de datos de recogida unificada del GCCB-S, el original queda en el Hospital y la copia era enviada a

una única oficina central que se encargaba de la introducción de los casos en una base de datos informatizada, que también era sometida a verificación.

Estos objetivos metodológicos persiguen controlar una serie de problemas (87) que son:

- 1- sesgo de selección de casos operados.
- 2- sesgo de selección de casos registrados.
- 3- sesgo de tamaño de la muestra.
- 4- problema de migración pronóstica entre estadios por mezcla de pacientes estudiados en muy amplio periodo de tiempo.
- 5- sesgo de mala definición.
- 6- sesgo de clasificación con bajo grado de certeza.
- 7- contaminación con datos iniciales o serie de casos incompleta o errónea.
- 8- sesgo de pérdida de seguimiento a largo plazo.

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES INTERVENIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE DE MADRID

<u>SITUACIÓN CLÍNICA</u>
Cáncer de pulmón no célula pequeña
Marcadores tumorales séricos
Toracotomía
<u>MUESTRA</u>
Representativa
Completa
<u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u>
Carecer de marcadores tumorales
Estadio clínico o patológico TxNxM1, estadio IV
Tratamiento neoadyuvante (mediastinoscopia previa positiva o Pancoast)

TABLA II. DESCRIPCIÓN POBLACIÓN SEGÚN CAUSAS DE EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO POR AÑO

Pacientes	1993-94	1994-95	1995-96	1996-97	TOTAL
registrados	95	102	92	91	380
Tumor de células pequeñas	3	0	0	1	4
Tratamiento neoadyuvante	2	0	3	2	7
Metástasis	2	2	1	0	5

GRÁFICO 1. DESCRIPCIÓN POBLACIÓN GLOBAL SEGÚN CAUSAS DE EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO

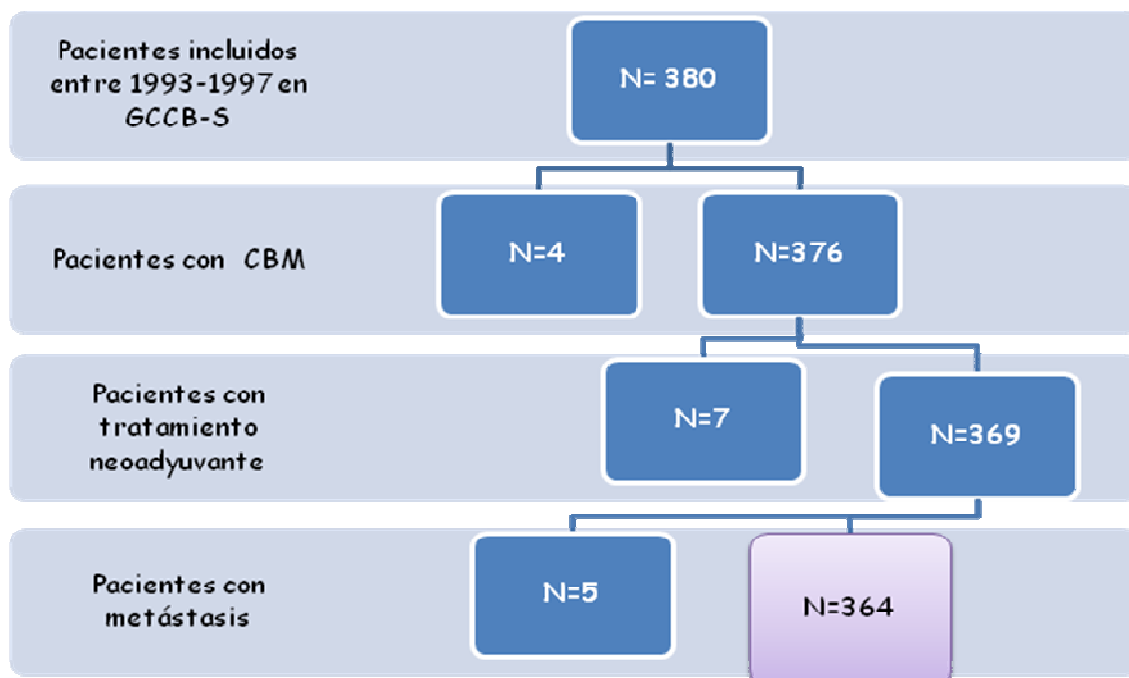


TABLA III. DESCRIPCIÓN POBLACIÓN SEGÚN AUSENCIA DE MARCADORES TUMORALES Y MORTALIDAD DE LOS PACIENTES POR AÑO DEL ESTUDIO

	1993-94	1994-95	1995-96	1996-97	TOTAL
Casos registrados	88	100	88	88	364
Sin marcadores tumorales	15	11	5	24	55
Mortalidad operatoria	6	8	4	6	24

TABLA IV. MÉTODOS DE ESTUDIO

- 1- Duración del registro: 1993-1997.
- 2- Criterios de operabilidad: homogéneo.
- 3- Tipo de registro: histórico, tiempo real, formato único.
- 4- Control de certeza clasificatoria: identificación del proceso diagnóstico usado en cada variable.
- 5- Control de calidad: auditorías interna y externa.
- 6- Evaluación de resultados: *supervivencia a intervalos anuales hasta 10 años, con muerte por cualquier causa, excluida la mortalidad perioperatoria.

*Resecabilidad del tumor.

Se definen dos poblaciones de análisis:

- 1.- La población D, son todos aquellos casos que cumplen los criterios de inclusión con intención de tratamiento quirúrgico (todos los casos con toracotomía, que incluyen las toracotomías exploradoras, resección completa o incompleta y sin excluir la mortalidad postoperatoria) (n= 234).
- 2.-La población P, se estudia las variables resultado de supervivencia y se excluyen los pacientes con mortalidad postoperatoria y los casos con resección incompleta o toracotomía exploradora (CBNM-R0) (n=160).

4.2. MÉTODO DE ESTUDIO

Estudio observacional analítico sobre la citada cohorte de enfermos.

4.3. MÉTODO DE MEDICIÓN DE MARCADORES TUMORALES

La extracción de la muestra sanguínea se realizó antes de la toracotomía en la planta del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario 12 de Octubre, por punción percutánea de una vena periférica. Las muestras fueron enviadas en tubo seco inmediatamente tras su extracción, al laboratorio del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario 12 de Octubre (Dra. Ortuño, Dra. Estenoz Alfaro). Allí se centrifugaban, inmediatamente, las muestras sanguíneas durante 10 minutos a 1500 revoluciones por minuto y congeladas a menos 20° C hasta su análisis, que se realizaba dos veces en semana.

Todas las muestras sanguíneas fueron extraídas en un tubo seco, en las 24 horas anteriores a la mediastinoscopia o en las 72 horas antes de la toracotomía. El tiempo entre la extracción sanguínea y la toracotomía fue menor de un mes. El tiempo medio transcurrido entre la valoración clínica del paciente y la toracotomía fue de 45 días (134).

Los pacientes eran informados acerca del protocolo clínico del carcinoma broncogénico. Los sueros de los enfermos fueron analizados por dos médicos especialistas de Medicina Nuclear, que desconocían el estadio de la enfermedad y la supervivencia.

El método de medida de los MTS ha sido IRMA (Immuno Radio Metric Assay, análisis inmunoradiométrico). El marcador tumoral (antígeno) cuya concentración se quiere medir se une a dos anticuerpos específicos monoclonales, que se encuentran en exceso, uno marcado radiactivamente y otro no marcado. Se trata de una reacción tipo sándwich, en la que la totalidad del marcador tumoral queda secuestrada por los anticuerpos, los materiales no unidos se eliminan con agua. La radiactividad unida se mide con un contador de centelleo gamma. La radiactividad unida es directamente proporcional a la concentración del marcador en la muestra.

El diseño del método y la inclusión de anticuerpos se desarrollaron siguiendo las instrucciones del fabricante. La determinación de los diversos marcadores se realizó siguiendo las normas vigentes respecto al almacenamiento, utilización y eliminación de materiales radiactivos emitidas por el Consejo de Seguridad Nuclear.

MÉTODO DE MEDIDA DEL CEA

La medida de CEA se hizo de acuerdo con la guía suministrada por RIA-GNOST CEA® (Behringwerke AG, Marburg, Germany) Los valores mínimos objeto de medida son 0,2 ng/ml y máximos de 200 ng/ml. Los fumadores pueden tener valores ligeramente mayores que los esperados. El punto de corte de la normalidad se establece en 5 ng/ml para los no fumadores y 6 ng/ml para los pacientes fumadores.

MÉTODO DE MEDIDA DEL TPA

La medida del TPA se hizo de acuerdo con la guía suministrada por PROLIFIGEN® TPA®-M IRMA (AB Sangtec Medical, Bromma, Sweden) es un análisis inmunoradiométrico (sándwich) de dos variaciones sitio específicas monoclonal/policlonal. El valor mínimo de TPA que puede medir es de 15 U/L, con un rango de medición del equipo que alcanza hasta 4000 U/L. Con un límite máximo de normalidad de 95 ng/ml.

MÉTODO DE MEDIDA DEL CYFRA

Las medidas de CYFRA se determinaron mediante la técnica de ELSA-CYFRA 21-1® CIS BIO INTERNATIONAL (Gif-sur-Yvette, France). El valor mínimo de CYFRA que puede medir es de 0,05 ng/ml, con un rango de medición del equipo que alcanza hasta 60 ng/ml. El valor de corte para la normalidad se sitúa en 3,5 ng/ml. Sus niveles no se alteran por la exposición al tabaco.

MÉTODO DE MEDIDA DEL SCC

La medida de SCC se hizo de acuerdo con la suministrada por ABBOT SCC RIABEAD® (Abbott Laboratories, USA). La concentración mínima detectable es 0,5 ng/ml, con un rango de medición del equipo que alcanza hasta 150 ng/ml. El punto de corte de normalidad se establece en 1,5 ng/ml.

4.4. MÉTODO DE ESTADIFICACIÓN TUMORAL

Para describir las características respecto al TNM se utilizó la clasificación TNM de 2010 de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (Anexo I, 134). Las variables asociadas a TNM se mantuvieron y sólo el descriptor T, N M o estadio, bien clínico o patológico, se creó de acuerdo con las definiciones aportadas por IASLC, pues el protocolo recogía todas las posibles variables que permitieran su creación. La clasificación del estado clínico se efectuó con la escala ECOG (265).

Las estirpes histológicas encuadradas entre los carcinomas broncogénicos se distribuyen de acuerdo con la clasificación de la WHO (242). Se crean dos variables cTNM y pTNM. Dividas en dos categorías 0/1. Las categorías surgen a partir de los estadios tumorales:

- La categoría 0 engloba los estadios in situ, estadio IA, estadio IB.

- La categoría 1 reúne los estadios IIA, estadios IIB, estadios IIIA y estadios IIIB.

TNM = 0 → EIS, IA, IB.

TNM = 1 → IIA, IIB, IIIA, IIIB.

En el estudio de los marcadores tumorales como prueba clínica diagnóstica de la clasificación tumoral TNM 0/1, la variable pTNM se considera la prueba diagnóstica clasificatoria de referencia sobre los enfermos con carcinoma broncogénico. Se ofrecerá el grado de concordancia -precisión- entre la prueba índice (cTNM o por los marcadores tumorales (individualmente o en conjunto) o por ambos) y la prueba de referencia.

La muestra del estudio de análisis del objetivo pronóstico se obtuvo de los 234 pacientes pero con las premisas de tener una toracotomía potencialmente curativa y no morir en el periodo postoperatorio. Sobre esa población de análisis pronóstico (población de análisis P) se determinará el factor pronóstico de supervivencia de pTNM y de los marcadores tumorales (individualmente o en conjunto).

4.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS

El estudio sigue las directrices para la comunicación de los estudios relativos a la precisión de las pruebas diagnósticas (STARD) y a los marcadores pronósticos (REMARK) (3).

4.5.1. DEFINICIÓN DEL FICHERO

Ver ANEXO II.

4.5.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.5.2.1. Análisis descriptivo

Los datos cuantitativos se describieron mediante sus medidas de tendencia central, media o mediana, acompañadas de las medidas de dispersión, desviación estándar o rango intercuartílico.

Los niveles plasmáticos de los marcadores tumorales se comportan como variables cuantitativas continuas con una distribución no normal, como ya estaba señalado (37). La transformación logarítmica de los niveles plasmáticos corrige parcialmente la no normalidad de los datos, a causa de los valores extremos existentes. Estos fueron comprobados como no erróneos, y consiguientemente considerados válidos e incluidos en los análisis. Se verificaron los distintos análisis del estudio con las variables transformadas. Las variables cualitativas o no numéricas fueron descritas mediante su distribución de frecuencia absoluta y porcentaje.

4.5.2.2. Análisis de asociación

El estudio de asociación entre variables cualitativas se realizó mediante el test de la chi cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los valores esperados fueran menores de 5. En el caso de variables ordinales se contrastó la hipótesis de tendencia lineal de proporciones mediante el test de Mantel-Haenszel.

En caso de cumplir la normalidad, test de Kolmogorov-Smirnov, la relación entre variables cualitativas y variables cuantitativas se estudió mediante el t-test, dos grupos, o el análisis de la varianza (ANOVA), más de dos grupos, usándose la corrección de Bonferroni para estudiar las comparaciones dos a dos. En caso contrario, se usó el test no paramétrico de Wilcoxon para comparar dos grupos y el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, más de dos grupos. Las comparaciones múltiples, dos a dos, fueron efectuadas corrigiendo el nivel de significación estadística. La asociación entre los marcadores se estudió mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

4.5.2.2.1. Diagnóstico de estadio patológico

El objetivo del análisis es crear un modelo diagnóstico capaz de clasificar correctamente la estadificación patológica de los individuos ($pTNM=1$ o $pTNM=0$) utilizando las características cTNM y los valores de los marcadores tumorales que presentan los pacientes. Con ese propósito se emplearon dos técnicas estadísticas

diferenciadas, regresión logística y partición recursiva binaria (44, 64, 151, 256). Los pasos seguidos en la construcción de los modelos de regresión logística fueron: la evaluación individual de los marcadores tumorales como variables continuas y de cTNM, como modelo individual. A continuación, modelización conjunta cTNM y cada uno de los marcadores (v. continua), para finalmente construir un modelo incluyendo todos los marcadores (v. continua) y cTNM, modelo completo.

Debido a que el abordaje anterior es muy tributario de la normalidad de la distribución de los marcadores, se categorizan los marcadores en los percentiles 25, 50 y 75 (P25, P50, P75). Procediendo con las variables categorizadas del mismo modo que con las variables continuas, se realiza una modelización logística con evaluación individual, evaluación conjunta y modelo completo.

Por último, se obtiene un modelo final multivariante para los marcadores tumorales categorizados y cTNM usando métodos de selección por pasos con p-valor inferior a 0.15. Para este modelo final, se estima un perfil de probabilidad diagnóstica para las distintas combinaciones de categorías de las variables seleccionadas.

Para todos los modelos, se cuantifica la magnitud de la asociación de las variables mediante la estimación de los odds ratio y sus intervalos de confianza.

El análisis de partición recursiva (CART) (24, 44, 256) se utiliza como método de selección multivariante capaz de identificar grupos de pacientes caracterizados por su cTNM y su valor de marcador tumoral con similar probabilidad diagnóstica, procediendo de manera jerárquica a agruparlos. En cada segmento, se elige el punto de corte más conveniente que optimice el criterio de partición. Las variables continuas son dicotomizadas creando dos grupos con diferente probabilidad de evento, creando grupos de la forma $X \geq c$ y $X < c$. Los modelos de partición recursiva presentan la ventaja de no verse afectados por la distribución de las variables además de permitir la reutilización de una misma variable en distintos segmentos del árbol.

Para el modelo final a través del análisis, se estima el perfil de probabilidad diagnóstica para cada patrón o grupos de individuos según categorías de las variables seleccionadas.

Los modelos diagnósticos creados fueron evaluados a través de la capacidad discriminativa de los modelos, es decir, capacidad del modelo de clasificar correctamente a los pares de individuos (pTNM positivo, pTNM negativo) de la muestra. Para estimar la capacidad predictiva global se utilizó el R^2 de Nagelkerke que expresa la cantidad de variabilidad que queda explicada por el modelo.

El rendimiento diagnóstico de los distintos perfiles obtenidos se compara por medio de una modificación de la prueba de chi cuadrado.

4.5.2.2.2. Estudio de factores pronóstico de supervivencia.

El análisis descriptivo de la supervivencia se realizó mediante el método actuarial, calculando la probabilidad de supervivencia y su intervalo de confianza en diferentes momentos del seguimiento de la cohorte. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para la obtención de las curvas de supervivencia. La comparación entre curvas se realizó con el test de log-rank (111). La fecha de referencia para cuantificar los meses de supervivencia fue la fecha de la toracotomía.

Los métodos multivariantes utilizados fueron la regresión logística, la regresión de riesgos proporcionales de Cox y la partición recursiva binaria (44, 64, 256).

La estrategia de análisis es semejante a la utilizada en el estudio diagnóstico de estadificación. Se introducen, sin embargo, dos variantes específicas de los estudios pronósticos. Se realiza un análisis de tiempo hasta el evento estimando modelos de riesgos proporcionales de Cox. Para probar la coherencia de los resultados con distintos abordajes analíticos, se utilizan modelos logísticos y árboles de partición recursiva con, la variable dependiente tiempo hasta el evento dicotomizada en muerte antes y después de los 5 años. En este caso se excluyen los casos sin evento donde el tiempo de seguimiento es menor de 5 años ($n=2$).

En el árbol de decisión de la partición recursiva se utilizaron los algoritmos CART. Cada rama del árbol de decisión tenía diferente supervivencia a cinco años e identificaba un punto de corte para los marcadores tumorales incluidos. Esos marcadores y sus puntos de corte establecieron un perfil que se comparó con el obtenido por regresión logística.

Se comparó el área bajo la curva ROC de los modelos predictivos de supervivencia a cinco años, estableciendo el estadístico “c” como índice de la concordancia o exactitud del pronóstico (124, 142).

Se utilizaron los programas de análisis de datos SAS, STATA y CART (208).

4.6. TRATAMIENTO DE LA BIBLIOGRAFÍA

La búsqueda bibliográfica se ha realizado a partir de la base de datos automatizada MEDLINE. Su ordenamiento se ha efectuado siguiendo las directrices de la cuarta edición de la Norma de Vancouver (247).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO GENERAL

5.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ENFERMOS SIN MARCADORES TUMORALES

Los pacientes intervenidos en el Hospital Universitario 12 de Octubre fueron 364. De ellos a 55 (15%) no se había extraído sangre para evaluar los marcadores tumorales séricos. Los pacientes a los que no se les habían extraído todos los MTS definidos como variables a estudiar se excluyeron del estudio, y fueron 75 (21%). La población que se estudia corresponde a 234 pacientes (GRÁFICO 1, TABLA V).

GRÁFICO 2. POBLACIÓN DE PACIENTES INTERVENIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE DE MADRID, INCLUIDOS GCCB-S CON RESPECTO A LA PRESENCIA O NO DE MARCADORES TUMORALES

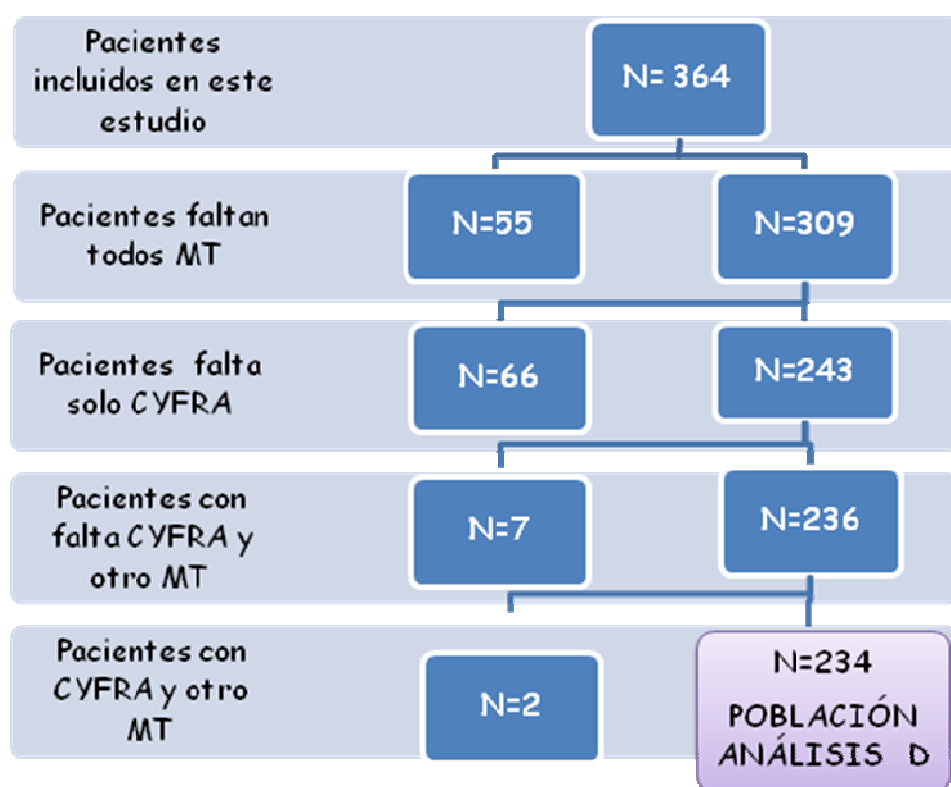


TABLA V. POBLACIÓN DE PACIENTES INTERVENIDOS CON PRESENCIA O NO DE MARCADORES TUMORALES POR BIENIO DE INCORPORACIÓN AL REGISTRO

	1993-95	1995-97	TOTAL
Casos registrados	188	176	364
Sin marcadores tumorales	26 (14%)	29 (16%)	55
Mortalidad operatoria	14 (7%)	10 (6%)	24

Sobre una población inicial recogida en la serie de pacientes de GCCB-S del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid de 364 pacientes con carcinoma broncogénico; nosotros evaluamos, en la población de análisis D, 234 pacientes (64%), el papel de los marcadores tumorales como prueba clínica diagnóstica de la clasificación tumoral.

Para demostrar que no hay un sesgo de selección entre aquellos enfermos que tienen o no marcadores se eligen una serie de variables de perfil de riesgo o preclínicas y se comparan cómo se comportan respecto a las mismas variables en un grupo de pacientes que tienen extraídos todos los marcadores tumorales.

Se eligen las variables sexo, edad, estado clínico, estirpe histológica, lateralidad pulmonar y tamaño (TABLA VI). En la comparación entre estas variables no se ha observado diferencias significativas. El estadístico utilizado para comparar las características de sexo, estado clínico o estirpe clínica es chi cuadrado. Para comparar la variable lateralidad se usa el test Fisher y para la variable edad es ANOVA (test de Bonferroni). La variable tamaño clínico se compara entre los pacientes con test de ANOVA.

**TABLA VI. COMPARACIÓN DE LAS POBLACIONES CON O SIN MARCADORES
TUMORALES, ENTRE LOS PACIENTES INTERVENIDOS EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE DE MADRID**

Características	Total n (%)	Todos MTS n (%)	Falta CYFRA n (%)	Faltan todos o tres o dos MTS n (%)	Valor p
PACIENTES	364	234 (64%)	66 (18%)	64 (18%)	
SEXO <i>varón</i>	336 (92%)	219 (94%)	61 (92%)	56 (88%)	<i>p=0,26</i>
<i>mujer</i>	28 (8%)	15 (6%)	5 (7,6%)	8 (13%)	
ESTADO CLÍNICO	364	234	66	64	<i>p=0,14</i>
0	76 (21%)	46 (20%)	11 (17%)	19 (30%)	
1-2	288 (79%)	188 (80%)	55 (83%)	45 (70%)	
ESTIRPE CLÍNICA	364	234	66	64	<i>p=0,12</i>
<i>No tiene</i>	26 (7%)	10 (4%)	6 (9%)	10 (16%)	
<i>Epidermoide</i>	186 (51%)	124 (53%)	35 (53%)	27 (42%)	
<i>Adenocarcinoma</i>	48 (13%)	33 (14%)	6 (9%)	9 (14%)	
<i>Células grandes</i>	75 (21%)	50 (22%)	12 (18%)	13 (20%)	
<i>No definible</i>	29 (8%)	17 (7%)	7 (11%)	5 (8%)	
LATERALIDAD	364	234	66	64	<i>p=0,97</i>
<i>Carina</i>	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0	0	
<i>Derecha</i>	179 (49%)	116 (49%)	32 (49%)	31 (48%)	
<i>Izquierda</i>	184 (51%)	117 (52%)	34 (52%)	33 (52%)	
EDAD (años) media(DS)	65,5 (8,7)	65 (8,6)	66 (8,9)	66,8 (8,6)	<i>p=0,25</i>
TAMAÑO TUMOR (cm) media(DS)	4,6 (2,3)	4,7 (2,3)	4,6 (2,2)	4,2 (2,3)	<i>p=0,32</i>

5.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ENFERMOS CON MARCADORES TUMORALES, que tengan a la vez CEA, SCC, TPA y CYFRA

5.1.2.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Las características de la población (TABLA VII y VIII) en la fase de estudio clínico del CBNM nos muestran una distribución por sexo del 94% varones y del 6% mujeres. La media de edad fue de 65 años, con un intervalo entre 35 y 85 años. Un 80% de los pacientes tenían un valoración del 1 del estado general por la escala ECOG. Solo una minoría de los pacientes no había fumado nunca (6%) frente a un 54% de los pacientes que eran fumadores activos.

El tipo histológico más frecuente fue el epidermoide 67% casos, seguido del adenocarcinoma 23% y el carcinoma de células grandes 10%.

Los tumores se distribuyeron de forma semejante en cada uno de los hemitórax. La localización parenquimatosa más frecuente fue en lóbulo superior en el 58% de los pacientes, y en el lóbulo inferior en el 27%.

El tamaño medio del tumor clínico se situó en 4,7 cm (desviación estándar DS=2,3). Los 45% de los pacientes no tenían lesión endoscópicamente visible.

La clasificación del descriptor T clínico más frecuente fue cT2a (35%), seguido cT3 (24%). Un 3% de los pacientes eran cN2, el resto eran cN0. El descriptor cT2aN0M0 fue el más frecuente 35%, por consiguiente el estadio cIB.

TABLA VII. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN FASE CLÍNICA. VARIABLES CONTINUAS

Características	Total N	Media (DS)	Rango	p 25 - p 75
<i>EDAD (años)</i>	234	64,9 (8,6)	35 – 85	60 - 71
<i>HEMOGLOBINA (g/dl)</i>	233	14,1 (1,8)	8,2 - 18,8	13,2 -15,1
<i>ALBUMINA (g/dl)</i>	218	4,2 (0,5)	2,4 - 5,1	3,9 - 4,5
<i>TAMAÑO TUMORAL CLÍNICO (cm)</i>	200	4,7 (2,3)	0,5 - 12,5	3 - 6

p 25 – p 75: percentiles 25 y 75

TABLA VIII. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN FASE CLÍNICA. VARIABLES CATEGÓRICAS

Características	Total N	Frecuencia	%
<i>SEXO</i>	234		
<i>Varón</i>		219	93,6
<i>mujer</i>		15	6,4
<i>PERDIDA PESO</i>	234		
<i>No</i>		216	92,3
<i>Si</i>		18	7,7
<i>ECOG</i>	234		
<i>0</i>		46	19,7
<i>1</i>		188	80,3
<i>FUMADOR</i>	234		
<i>SI</i>		127	54,3
<i>NO</i>		117	44,7
		exfumador	
		103 nunca	
		fumaron 14	

<i>ESTIRPE CLÍNICA</i>	234		
<i>Desconocida</i>		10	4,3
<i>Epidermoide</i>		124	53
<i>Adenocarcinoma</i>		33	14
<i>Células grandes</i>		50	21,4
<i>No definible</i>		17	7,3
 <i>ESTIRPE</i>	 234		
<i>Epidermoide</i>		156	66,7
<i>Adenocarcinoma</i>		55	23,5
<i>Células grandes</i>		23	9,8
 <i>LATERALIDAD</i>	 234		
<i>Carina</i>		1	0,4
<i>Derecha</i>		116	49,6
<i>Izquierda</i>		117	50
 <i>T clínica</i>	 234	 cTNM=0	 cTNM=1
<i>T1a</i>	20	20	-
<i>T1b</i>	30	29	1
<i>T2a</i>	83	82	1
<i>T2b</i>	34	-	34
<i>T3</i>	56	-	56
<i>T4</i>	11	-	11
 <i>N CLÍNICO</i>	 234		
<i>N0</i>		228	97,4
<i>N2</i>		6	2,6
 <i>M0 CLÍNICO</i>	 234		
 <i>cTNM</i>	 234		
<i>cT1aN0M0</i>	20		
<i>cT1bN0M0</i>	29		
<i>cT2aN0M0</i>	82		
 <i>cT2bN0M0</i>	 34		
<i>cT3N0M0</i>	53		
<i>cT4N0M0</i>	10		
<i>cT1bN2M0</i>	1		
<i>cT2aN2M0</i>	1		

<i>cT3N2M0</i>	3		
<i>cT4N2M0</i>	1		
ESTADIOS CLÍNICOS	234		
<i>IA</i>		49	20,9
<i>IB</i>		82	35
<i>IIA</i>		34	14,5
<i>IIB</i>		53	22,6
<i>IIIA</i>		15	6,4
<i>IIIB</i>		1	0,4
NIVEL AFECTACIÓN BRONQUIAL CLÍNICO	234		
<i>No recogido</i>		2	0,8
<i>No visible</i>		105	44,9
<i>Segmentario</i>		62	26,5
<i>Lobar</i>		45	19,2
<i>Principal > 2 cm carina</i>		15	6,4
<i>Principal < 2 cm carina</i>		4	1,7
<i>Carina</i>		1	0,4
LOCALIZACIÓN PULMONAR CLÍNICA	234		
<i>No definido</i>		2	0,8
<i>No visible</i>		0	0
<i>Tráquea</i>		0	0
<i>Carina</i>		1	0,4
<i>Principal derecho</i>		3	1,3
<i>Principal izquierdo</i>		7	2,9
<i>Lóbulo superior</i>		137	58,5
<i>Lóbulo medio</i>		4	1,7
<i>Lóbulo inferior</i>		63	26,9
<i>Lóbulos superior y medio</i>		0	0
<i>Lób. superior e inferior</i>		4	1,7
<i>Lóbulos inferior y medio</i>		7	2,9
<i>Hiliar</i>		6	2,6

Una vez se procede a la toracotomía se evalúan de nuevo variables anatomopatológico y derivadas del tipo de resección pulmonar, así como de las morbimortalidad asociada al procedimiento (TABLAS IX y X).

La localización parenquimatosa más frecuente sigue siendo el lóbulo superior al estudiar la pieza quirúrgica. El tamaño medio patológico del tumor se situó en 5,3 cm (DS=3,2).

Los pacientes tuvieron una afectación bronquial patológica en un bronquio segmentario o subsegmentario en un 27% de los casos.

La clasificación del descriptor T patológico más frecuente fue pT2a (30%), seguido pT3 (25%). Un 12% de los pacientes eran pN2, un 13% pN1 y un 74% pN0. El descriptor pT2aN0M0 fue el más frecuente 30%, seguido del pT3N0M0 con un 17% de los pacientes. El estadio patológico más frecuente fue el pIIIA (27%) y luego el estadio pIB (23%).

La resección más frecuente fue la lobectomía (51% paciente) seguida de la neumonectomía (30% pacientes). El porcentaje de toracotomías exploradoras es del 13%. La cirugía se consideró completa o presuntamente completa en 176 pacientes (75%).

TABLA IX. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN FASE PATOLÓGICA. VARIABLES CONTINUAS

Características	Total N	Media (DS)	Rango	p 25 - p 75
<i>TAMAÑO TUMORAL PATOLÓGICO (cm)</i>	216	5,3 (3,2)	0,5 – 25	3 - 7

TABLA X. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN FASE PATOLÓGICA. VARIABLES CATEGÓRICAS

Características	Total N	Frecuencia	%
<i>ESTIRPE PATOLÓGICA</i>	234		
<i>Desconocida</i>		12	5,1
<i>Epidermoide</i>		146	62,4
<i>Adenocarcinoma</i>		52	22,2
<i>Células grandes</i>		22	9,4
<i>No definible</i>		2	0,8
<i>T patológico</i>	234	pTNM=0	pTNM=1
<i>T1a</i>	8	8	-
<i>T1b</i>	31	24	7
<i>T2a</i>	71	53	18
<i>T2b</i>	26	-	26
<i>T3</i>	59	-	59
<i>T4</i>	39	-	39
<i>N PATOLÓGICO</i>	234		
<i>N0</i>		173	73,9
<i>N1</i>		31	13,2
<i>N2</i>		30	12,3
<i>M0 PATOLÓGICO</i>	234		
<i>pTNM</i>	234		
<i>pT1aN0M0</i>	8		
<i>pT1bN0M0</i>	24		
<i>pT2aN0M0</i>	53		
<i>pT2bN0M0</i>	21		

<i>pT3N0M0</i>	39		
<i>pT4N0M0</i>	28		
<i>pT1bN1M0</i>	5		
<i>pT2aN1M0</i>	11		
<i>pT2bN1M0</i>	2		
<i>pT3N1M0</i>	10		
<i>pT4N1M0</i>	3		
<i>pT1bN2M0</i>	2		
<i>pT2aN2M0</i>	7		
<i>pT2bN2M0</i>	3		
<i>pT3N2M0</i>	10		
<i>pT4N2M0</i>	8		
<i>ESTADIOS PATOLÓGICOS</i>	234		
<i>IA</i>		32	13,7
<i>IB</i>		53	22,6
<i>IIA</i>		37	15,8
<i>IIB</i>		41	17,5
<i>IIIA</i>		63	26,9
<i>IIIB</i>		8	3,4
<i>NIVEL AFECTACIÓN</i>	234		
<i>BRONQUIAL PATOLÓGICO</i>			
<i>No recogido</i>		5	2,1
<i>No visible</i>		58	24,8
<i>Segmentario</i>		87	37,2
<i>Lobar</i>		49	20,9
<i>Principal > 2 cm carina</i>		27	11,5
<i>Principal < 2 cm carina</i>		6	2,6
<i>Carina</i>		2	0,8

<i>LOCALIZACIÓN</i>	234		
<i>PULMONAR PATOLÓGICA</i>			
<i>No definido</i>	0	0	
<i>No visible</i>	2	0,8	
<i>Tráquea</i>	0	0	
<i>Carina</i>	1	0,4	
<i>Principal derecho</i>	5	2,1	
<i>Principal izquierdo</i>	11	4,7	
<i>Lóbulo superior</i>	124	52,9	
<i>Lóbulo medio</i>	4	1,7	
<i>Lóbulo inferior</i>	48	20,5	
<i>Lóbulo superior y medio</i>	5	2,1	
<i>Lóbulo superior e inferior</i>	21	8,9	
<i>Lóbulo inferiorr y medio</i>	9	3,8	
<i>Hiliar</i>	4	1,7	
<i>CIRUGÍA</i>	234		
<i>Completa</i>	2	0,8	
<i>Incompleta</i>	28	12	
<i>Presuntamente completa</i>	174	74,4	
<i>Toracotomía exploradora</i>	30	12,8	
<i>CIRUGÍA</i>	234		
<i>Curativa</i>	176	75,2	
<i>No curativa</i>	58	24,8	
<i>RESECCIÓN</i>	204		
<i>Neumonectomía derecha</i>	30	14,7	
<i>Neumonectomía izquierda</i>	50	24,5	
<i>Bilobectomía</i>	22	10,8	

<i>Lobectomía sup. drcha</i>	39	19,1
<i>Lobectomía media</i>	1	0,5
<i>Lobectomía inf. drcha</i>	6	3
<i>Lobectomía sup. izq.</i>	41	20
<i>Lobectomía inf. izq.</i>	11	5,4
<i>Segmentectomía</i>	3	1,5
<i>Carinectomía</i>	1	0,5
TIPO DE RESECCIÓN	204	
<i>Neumonectomía</i>	80	33,8
<i>Lobectomía</i>	120	63,8
<i>Carinectomía</i>	1	0,6
<i>Resección atípica</i>	3	1,2

5.1.2.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS MARCADORES TUMORALES SÉRICOS

Los resultados de la distribución de la medida de los marcadores tumorales se describen en la TABLA XI y la relación que existe entre ellos en la tabla XII. Los valores medios de CEA se situaron en 11,25 ng/ml; de SCC en 3,12 ng/ml; de TPA en 168,66 U/L y de CYFRA en 6,42 ng/ml. La distribución de los marcadores como variable continua se comporta como una distribución no normal. Por ello se procede a su transformación logarítmica, y se comprueba que esta distribución logarítmica produce los mismos resultados analíticos que su uso como valores numéricos absolutos. Por tanto el análisis de los datos se realiza con los valores numéricos de la variable marcadores tumorales.

TABLA XI. CARACTERÍSTICAS DEL SCC, CEA, TPA Y CYFRA; EN LA POBLACIÓN QUE TIENE LOS CUATRO MARCADORES EXTRAÍDOS A LA VEZ (N = 234)

Características	Media (DS)	Mediana	Moda	Rango	p 25 - p 75
<i>CEA (ng/ml)</i>	11,25 (72,61)	2,7	1,4	0,2 – 1086,5	1,7 – 4,9
<i>SCC (ng/ml)</i>	3,12 (10,63)	0,9	0,6	0,01 – 117,4	0,5 – 1,8
<i>TPA (U/L)</i>	168,66 (185,48)	104,05	72	0,01 – 1570,41	61,69 – 191
<i>CYFRA (ng/ml)</i>	6,42 (11,29)	2,28	0,01	0,01 – 58	1,06 – 5,3

Se buscó la existencia de algún grado de asociación entre los cuatro marcadores tumorales y se observa una correlación de Spearman entre TPA y CYFRA, $r = 0,9$ ($p < 0,0001$). Tras obtener este resultado se asume que en los estudios multivariantes se puede seleccionar TPA o CYFRA, optando por evaluar este último marcador; pero en los estudios univariantes se evaluarán los cuatro marcadores.

TABLA XII. CORRELACIÓN DE SPEARMAN ENTRE LOS MARCADORES SCC, CEA, TPA Y CYFRA; EN LA POBLACIÓN QUE TIENE LOS CUATRO MARCADORES EXTRAÍDOS A LA VEZ (N = 234)

	<i>CEA</i>	<i>SCC</i>	<i>TPA</i>	<i>CYFRA</i>
<i>CEA</i>	1	0,01	0,05	0,05
<i>SCC</i>	0,01	1	0,29*	0,35*
<i>TPA</i>	0,05	0,29*	1	0,9*
<i>CYFRA</i>	0,05	0,35*	0,9*	1

*p<0,0001

5.2.RESULTADOS DEL ESTUDIO ANALÍTICO DE LOS MARCADORES TUMORALES SÉRICOS COMO FACTOR DIAGNÓSTICO EN EL CARCINOMA BRONCOGÉNICO

5.2.1. COMPARACIÓN ENTRE ESTADIFICACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DE LA VARIABLE TNM EN SUS DOS CATEGORÍAS

La muestra consta de 234 pacientes: 149 (64%) con estadio pTNM avanzado [pTNM=1] y 85 (36%) con estadio pTNM inicial [pTNM=0].

- De los 131 pacientes con estadio cTNM inicial, 55 (42%) están infraestadificados (estadio pTNM avanzado). El valor predictivo negativo de las técnicas de estadificación clínica en estos pacientes fue del 58%.
- De los 103 pacientes con estadio cTNM avanzado, 9 (9%) están sobreestadificados (estadio pTNM inicial). El valor predictivo positivo de las técnicas de estadificación clínica en estos pacientes fue del 91%.

De 234 enfermos sometidos a toracotomía, en 64 enfermos (27%) hay un cambio de estadio. La sensibilidad de la estadificación clínica con una división dicotómica de estadios respecto de la clasificación patológica fue del 63% y la especificidad del 89%, con una prevalencia de estadios avanzados patológicos del 64% (TABLA XIII). La razón de verosimilitud positiva es del 5,96. La razón de verosimilitud negativa es del 0,41. Ambos índices nos explican que cTNM clasifica bastante pTNM.

**TABLA XIII. CAPACIDAD CLASIFICATORIA DE cTNM EN DOS CATEGORÍAS PARA pTNM
EN SUS DOS CATEGORÍAS**

Tabla de cTNM por pTNM			
cTNM	pTNM		
Frecuencia Porcentaje Pct fila Pct col			
	0	1	Total
0	76 32,5 58 89,4	55 23,5 42 37	131 56
1	9 3,8 8,7 10,6	94 40,2 91,3 63,1	103 44
Total	85 36,3	149 63,7	234 100

La distribución de CEA, SCC y CYFRA en las dos categorías de cTNM se muestra en las TABLAS XIV y XV.

La comparación entre los marcadores tumorales considerados como variables cuantitativas continuas con respecto a las dos categorías de cTNM nos mostraba que no había diferencias en CEA respecto a cTNM 0 versus 1, comprobado con test de comparación paramétricos de medias y no paramétricos ($p=0,22$).

Pero si parecía haber una tendencia a que el estadio avanzado cTNM=1 tuviese mayor valor medio de SCC que los estadios iniciales ($p= 0,065$).

Con respecto a CYFRA si parece comportarse de forma diferente entre las dos categorías con tendencia a tener mayor marcador en estadios avanzados ($p< 0,0001$).

**TABLA XIV. CARACTERÍSTICAS DEL CEA, SCC Y CYFRA; EN LA POBLACIÓN cTNM = 0
(N=131)**

Características	Media (DS)	Mediana	Rango	p 25 - p 75
<i>SCC (ng/ml)</i>	1,86 (4,84)	0,8	0,01 – 48,6	0,5 – 1,4
<i>CEA (ng/ml)</i>	5,43 (9,21)	2,6	0,2 – 74,7	1,7 – 4,8
<i>CYFRA (ng/ml)</i>	3,37 (5,52)	1,94	0,01 – 40,86	0,87 – 3,58

**TABLA XV. CARACTERÍSTICAS DEL CEA, SCC Y CYFRA; EN LA POBLACIÓN cTNM = 1
(N=103)**

Características	Media (DS)	Mediana	Rango	p 25 - p 75
<i>SCC (ng/ml)</i>	4,72 (14,96)	1	0,01 – 117,4	0,5 – 3
<i>CEA (ng/ml)</i>	18,64 (108,8)	2,85	0,3 – 1086,5	1,8 – 4,9
<i>CYFRA (ng/ml)</i>	10,3 (15)	3,58	0,01 – 58	1,72 – 11,11

La distribución de CEA, SCC y CYFRA en las dos categorías de pTNM se muestra en las TABLAS XVI y XVII.

La comparación entre los marcadores tumorales considerados como variables cuantitativas continuas con respecto a las dos categorías de pTNM nos mostraba que no había diferencias en el valor de CEA respecto a pTNM 0 versus 1, comprobado con test de comparación paramétricos de medias y no paramétricos ($p=0,17$).

Pero si parecía haber una tendencia a que el estadio avanzado pTNM=1 tuviese mayor valor medio de SCC que los estadios iniciales (comparación paramétrica de medias $p=0,09$ / comparación no paramétrica $p<0,0014$).

Con respecto a CYFRA si parece comportarse de forma diferente entre las dos categorías con tendencia a tener mayor valor de marcador en estadios avanzados ($p<0,0001$).

TABLA XVI. CARACTERÍSTICAS DEL CEA, SCC Y CYFRA; EN LA POBLACIÓN pTNM = 0 (N=85)

Características	Media (DS)	Mediana	Rango	p 25 - p 75
<i>SCC (ng/ml)</i>	1,82 (5,6)	0,7	0,01 – 48,6	0,4 – 1,2
<i>CEA (ng/ml)</i>	4,72 (6,6)	2,6	0,2 – 34,9	1,5 – 4,5
<i>CYFRA (ng/ml)</i>	2,3 (2,4)	1,5	0,01 – 12,21	0,8 – 2,7

**TABLA XVII. CARACTERÍSTICAS DEL CEA, SCC Y CYFRA; EN LA POBLACIÓN pTNM = 1
(N=149)**

Características	Media (DS)	Mediana	Rango	p 25 - p 75
<i>SCC (ng/ml)</i>	3,86 (12,6)	1	0,01 – 117,4	0,6 – 2,5
<i>CEA (ng/ml)</i>	14,97 (90,8)	2,8	0,3 – 1086,5	1,9 – 4,9
<i>CYFRA (ng/ml)</i>	8,77 (13,5)	3	0,01 – 58	1,55 – 7,8

5.2.2. PAPEL DE LOS MARCADORES TUMORALES EN LA PREDICCIÓN DIAGNOSTICA DE LA VARIABLE TNM CLÍNICA EN SUS DOS CATEGORÍAS

La capacidad de predecir pTNM por parte de la variable cTNM en términos de odds ratio es 14,4 (6,7-31,1). El rendimiento diagnóstico de cTNM, es decir su capacidad discriminante para atribuir una mayor probabilidad a los pacientes pTNM=1 que a los pacientes pTNM=0, se estima en términos de área bajo la curva con un estadístico $c = 0,76$ (0,71- 0,81).

Se inicia el estudio con una regresión logística univariante de los marcadores tumorales respecto a su grado de asociación con pTNM. Observamos que SCC y CEA, utilizados en el análisis univariante como variables continuas, aportan escasa información diagnóstica en el estudio univariante (TABLA XVIII). Pero CYFRA posee un pequeño papel predictivo con significación estadística, odds ratio: 1,19 (1,08-1,32), aunque el rendimiento diagnóstico que aporta es menor que el obtenido por cTNM, estadístico $c = 0,62$.

TABLA XVIII. ESTUDIO UNIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA): ASOCIACIÓN ENTRE TNM PATOLÓGICO (DOS CATEGORÍAS) Y [TNM CLÍNICO (DOS CATEGORÍAS) Y LOS MARCADORES TUMORALES (VARIABLES CONTINUAS)]

VARIABLES	Odds ratio (Intervalo de confianza 95%)	Valor de p	Estadístico c (IC 95%)
cTNM	14,4 (6,7-31,1)	$p < 0,0001$	0,76 (0,71- 0,81)
SCC	1,04 (0,97-1,11)	$p = 0,23$	0,62
CEA	1,02 (0,99-1,05)	$p = 0,23$	0,55
CYFRA	1,19 (1,08-1,32)	$p = 0,0005$	0,69

En el paso siguiente, se estudia cada uno de los marcadores SCC, CYFRA y CEA (como variables continuas) junto a cTNM, para clasificar pTNM (TABLA XIX). No se evalúa TPA dado su alto grado de correlación con CYFRA. El marcador CYFRA mantiene un papel escaso al estimar el estadio patológico avanzado cuando se incorpora la información de cTNM. El resto de los marcadores, CEA y SCC no ayudan sobre la información ofrecida por cTNM, aunque las asociaciones de cTNM con SCC y con CYFRA elevan ligeramente el estadístico c.

TABLA XIX. ESTUDIO MULTIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA): ASOCIACIÓN ENTRE TNM PATOLÓGICO (DOS CATEGORÍAS) Y [TNM CLÍNICO (DOS CATEGORÍAS) Y LOS MARCADORES TUMORALES AISLADOS (VARIABLES CONTINUAS)]

VARIABLES EN EL MODELO	Odds ratio (Intervalo de confianza 95%)	Valor de p	Estadístico c
cTNM	14,02 (6,5-30,3)	p < 0,0001	0,82
SCC	1,02 (0,96-1,07)	p = 0,56	
cTNM	14,2 (6,6-30,6)	p < 0,0001	0,77
CEA	1,02 (0,98-1,06)	p = 0,29	
cTNM	11,1 (5,1-24,4)	p < 0,0001	0,82
CYFRA	1,15 (1,04-1,3)	p < 0,007	

Se realiza un estudio multivariante considerando en conjunto todas las variables (cTNM, SCC, CYFRA, CEA (como variables continuas)) para clasificar pTNM (TABLA XX). En el estudio multivariante se sigue manteniendo el papel fundamental de cTNM frente a los marcadores tumorales, siendo CYFRA el único marcador que aporta algo de información. Este modelo con todos los marcadores eleva el estadístico c por encima de resultado de la variable cTNM, pero siendo similar a la asociación aislada con SCC o con CYFRA.

TABLA XX. ESTUDIO MULTIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA): ASOCIACIÓN ENTRE TNM PATOLÓGICO (DOS CATEGORÍAS) Y [TNM CLÍNICO (DOS CATEGORÍAS) Y LOS MARCADORES TUMORALES EN CONJUNTO (VARIABLES CONTINUAS)] SIN SELECCIÓN DE VARIABLES

VARIABLES EN EL MODELO	Odds ratio (Intervalo de confianza 95%)	Valor de p	Estadístico c
cTNM	10,6 (4,8-23,3)	p < 0,0001	0,82
SCC	1,007 (0,96-1,06)	p = 0,77	
CEA	1,02 (0,98-1,06)	p = 0,38	
CYFRA	1,15 (1,03-1,27)	p < 0,0098	

Para comprobar si las variables de los marcadores tumorales categorizadas tienen mayor valor diagnóstico, se exploran los datos con puntos de corte en los percentiles 25, 50 y 75 (cuartiles). Globalmente se aprecia un incremento significativo del poder diagnóstico a medida que aumenta el valor de los marcadores (cuartiles) para SCC y CYFRA (TABLAS XXI y XXII).

TABLA XXI. ESTUDIO UNIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA): ASOCIACIÓN ENTRE TNM PATOLÓGICO EN SUS DOS CATEGORÍAS Y LOS MARCADORES TUMORALES (percentiles 25, 50 y 75)

VARIABLES EN EL MODELO	Odds ratio (Intervalo de confianza 95%)	Valor de p	Estadístico c
CEA P25	1,4 (0,8-2,6)	p = 0,27	0,53
CEA P50	1,3 (0,7-2,2)	p = 0,39	0,53
CEA P75	0,9 (0,5-1,7)	p = 0,74	0,51

El marcador CEA, con los diferentes puntos de corte de los percentiles, no añade capacidad clasificatoria respecto a las dos categorías de pTNM.

SCC P25	1,6 (0,9-2,8)	p = 0,13	0,55
SCC P50	2,4 (1,4-4,2)	p <0,0017	0,61
SCC P75	4,4 (1,93-9,9)	p <0,0003	0,61

El marcador SCC, en los diferentes puntos de corte de los percentiles, añade capacidad clasificatoria respecto a las dos categorías de pTNM a medida que aumentamos el punto de corte. Pero no supera la información de cTNM [0,76 (0,71- 0,81)].

CYFRA P25	2,9 (1,6-5,2)	p <0,0006	0,60
CYFRA P50	3,3 (1,9-5,8)	p <0,0001	0,64
CYFRA P75	3,6 (1,7-7,5)	p <0,0008	0,60

El marcador CYFRA, en los diferentes puntos de corte de los percentiles, añade capacidad clasificatoria respecto a las dos categorías de pTNM a medida que aumentamos el punto de corte. Pero no supera la información de cTNM.

TABLA XXII. ESTUDIO MULTIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA): ASOCIACIÓN ENTRE TNM PATOLÓGICO EN SUS DOS CATEGORÍAS Y [TNM CLÍNICO (DOS CATEGORÍAS) Y CADA MARCADOR TUMORAL AISLADO (p25, 50 y 75]

VARIABLES EN EL MODELO	Odds ratio (Intervalo de confianza 95%)	Valor de p	Estadístico c
------------------------	--	------------	---------------

cTNM	13,9 (6,4-30,2)	p < 0,0001	0,8
CYFRA P25	2,6 (1,3-5,2)	p < 0,0088	

cTNM	12,4 (5,7-26,9)	p < 0,0001	0,8
CYFRA P50	2,2 (1,2-4,1)	p < 0,017	

cTNM	13,0 (6-28,2)	p < 0,0001	0,79
CYFRA P75	2,5 (1,1-5,72)	p < 0,033	

El marcador CYFRA, en los diferentes puntos de corte de los percentiles, aumenta el poder clasificatorio de cTNM respecto a las dos categorías de pTNM.

TABLA XXII (continuación)

VARIABLES EN EL MODELO	Odds ratio (Intervalo de confianza 95%)	Valor de p	Estadístico c
-------------------------------	--	-------------------	----------------------

cTNM	14,4 (6,7-31,1)	p < 0,0001	0,77
CEA P25	1,4 (0,7-2,8)	p = 0,35	

cTNM	14,4 (6,7-30,9)	p < 0,0001	0,77
CEA P50	1,2 (0,6-2,2)	p = 0,59	

cTNM	14,4 (6,7-31,1)	p < 0,0001	0,77
CEA P75	0,9 (0,4-1,8)	p = 0,73	

El marcador CEA, en los diferentes puntos de corte de los percentiles, no modifica frente a cTNM la capacidad clasificatoria respecto a las dos categorías de pTNM.

TABLA XXII (continuación)

VARIABLES EN EL MODELO	Odds ratio (Intervalo de confianza 95%)	Valor de p	Estadístico c
-------------------------------	--	-------------------	----------------------

cTNM	15,1 (6,9-32,7)	p < 0,0001	0,79
SCC P25	1,9 (0,9-3,7)	p < 0,081	

cTNM	14,1 (6,5-30,4)	p < 0,0001	0,8
SCC P50	2,2 (1,2-4,2)	p < 0,013	

cTNM	12,8 (5,9-27,87)	p < 0,0001	0,79
SCC P75	3,1 (1,3-7,5)	p < 0,013	

El marcador SCC, en los diferentes puntos de corte de los percentiles, aumenta el poder clasificatorio de cTNM respecto a las dos categorías de pTNM, a mayor nivel de MTS mayor probabilidad de confirmar un estadio patológico avanzado.

PERFILES DE PROBABILIDAD DIAGNÓSTICA

Se procede a realizar un estudio de regresión logística multivariante con el modelo cTNM con los percentiles de los MTS frente a predecir pTNM (TABLA XXIII).

Primero se realiza un estudio con regresión logística con los tres marcadores tumorales en los puntos de corte de los percentiles 25, 50 y 75; obteniendo un resultado final en el que parece que CYFRA P25 y SCC P75 conjuntamente aumenta un 5% el poder clasificatorio de cTNM [0,76 (0,71- 0,81)], respecto a las dos categorías de pTNM. Valores de CYFRA por encima de P25 y de SCC por encima de P75 aumentan la probabilidad de confirmar un estadio patológico avanzado.

TABLA XXIII. ESTUDIO MULTIVARIANTE de REGRESIÓN LOGÍSTICA. PROCEDIMIENTO DE SELECCIÓN POR PASOS, capacidad predictora de cTNM CON LOS PERCENTILES P25-P50-P75 DE SCC, CEA Y CYFRA, RESPECTO A pTNM

VARIABLES EN EL MODELO	Odds ratio (Intervalo de confianza 95%)	Valor de p	Estadístico c IC 95%
cTNM	12,5 (5,7-27,2)	p < 0,0001	0,819 (0,77-0,87)
SCC P75	2,6 (1,04-6,3)	p < 0,04	
CYFRA P25	2,2 (1,1-4,6)	p < 0,029	

Sobre los resultados obtenidos en el estudio multivariante con regresión logística se crea un perfil de probabilidades diagnósticas (TABLA XXIV).

**TABLA XXIV. PERFIL 1: ESTUDIO MULTIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA).
ASOCIACIÓN ENTRE TNM PATOLÓGICO EN SUS DOS CATEGORÍAS Y
[TNM CLÍNICO (DOS CATEGORÍAS) Y LOS MARCADORES TUMORALES
con el perfil identificado en el modelo ajustado por los percentiles**

cTNM	SCC P75 (1,8)	CYFRA P25 (1,06)	Probabilidad (pTNM=1)	Número de individuos	Área ROC	R ²
0	0	0	0,26 (0,16- 0,40)	40	0,8188 (0,77- 0,87)	0,29
0	0	1	0,44 (0,34- 0,55)	72		
0	1	0	0,48 (0,24- 0,73)	1		
0	1	1	0,67 (0,47- 0,83)	18		
1	0	0	0,82 (0,65- 0,91)	14		
1	0	1	0,91 (0,82- 0,95)	53		
1	1	0	0,92 (0,78- 0,97)	5		
1	1	1	0,96 (0,9- 0,99)	31		

En este estudio se consigue mejorar la clasificación diagnóstica de los pacientes conociendo si los marcadores tienen valores por encima o por debajo de determinados valores. Los puntos de corte de nuestro estudio diagnóstico de estadificación son SCC 0,85 ng/ml (P 75) y CYFRA 1,6 ng/ml (P25). De nuestro estudio se observa que CEA no aporta información sobre cTNM para clasificar a los pacientes. Se estima que TPA se comporta como CYFRA.

MÉTODOS DE PARTICIÓN RECURSIVA CART (TABLA XXV)

Con el mismo objetivo, se exploran otras técnicas que seleccionan variables predictivas y proporcionan puntos de corte como son los métodos de partición recursiva,

aplicados en nuestro estudio con el programa CART (Tabla XXV). Se identifican subgrupos con distinta probabilidad diagnóstica en función de los valores de los marcadores. Los puntos de corte presentados a continuación son los que ha identificado el procedimiento CART en la muestra de estudio para maximizar el poder predictivo.

SCC con el punto de corte 0,85 ng/ml identifica dos subgrupos entre los pacientes cTNM=0 con distinta probabilidad de ser pTNM=1. No hay otro MTS que aporte información.

TABLA XXV. PERFIL OBTENIDO por PARTICIÓN RECURSIVA (CART) PARA PREDECIR TNM PATOLÓGICO A PARTIR DE [TNM CLÍNICO (DOS CATEGORÍAS) Y LOS MARCADORES TUMORALES (CEA, SCC, CYFRA)

Perfil		Probabilidad (pTNM=1)	Número de individuos	Área ROC	R ²
cTNM=0	SCC<0,85	0,28 (0,17- 0,39)	71	0,8132 (0,76-0,87)	0,26
cTNM=0	SCC>=0,85	0,58 (0,45- 0,72)	60		
cTNM=1		0,91 (0,85- 0,97)	103		

El perfil CART es más simple, sólo utilizaría un MTS (SCC) e identifica tres niveles de riesgo. El perfil de los MTS en sus percentiles aprovecha la información combinada SCC y CYFRA, cuando se dispone de ambos, e identifica potencialmente un mayor número de subgrupos de riesgo.

El rendimiento diagnóstico de los dos perfiles obtenidos con distintos procedimientos de análisis se compara por medio de una modificación de la prueba de chi cuadrado (TABLA XXVI). La magnitud de la diferencia en el estadístico c es mínima, 0,005, y no tiene significación estadística, p=0,76.

TABLA XXVI. COMPARACIÓN ENTRE PERFILES

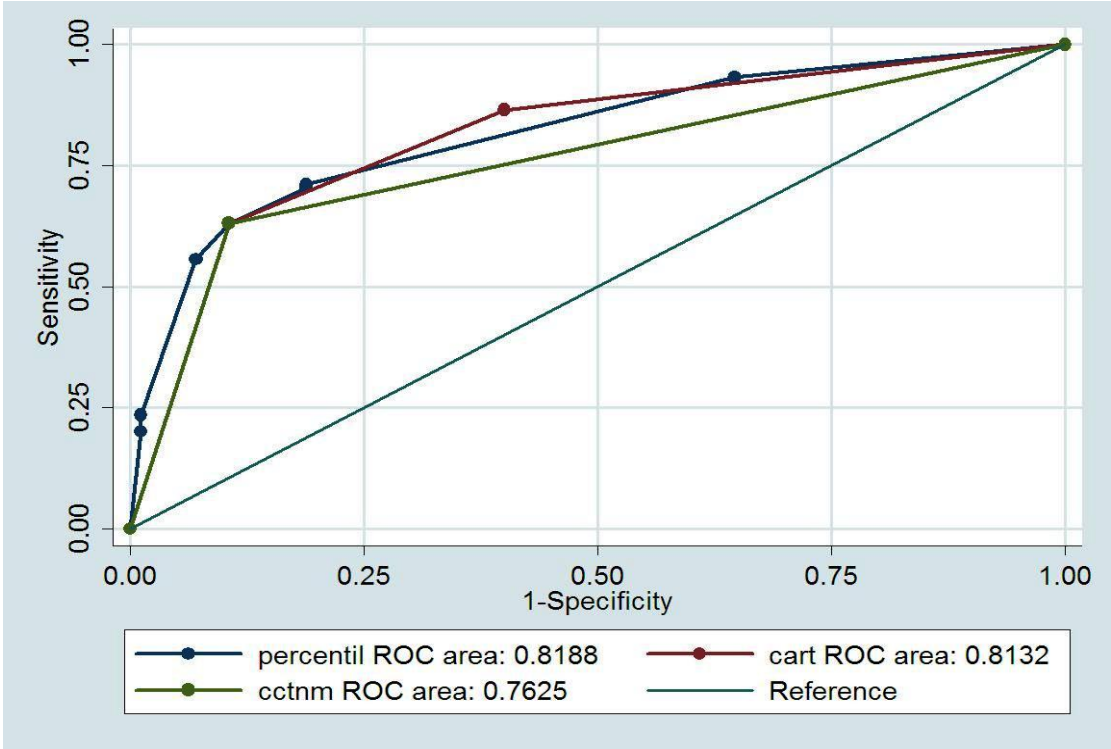
	Área ROC	Valor de p. chi cuadrado	R ²
perfil CART	0,8132		R ² = 0,26
perfil percentiles	0,8188		R ² = 0,29
		p= 0,76	

Los estudios multivariantes muestran que los marcadores tumorales (puntos de corte seleccionados por CART y por percentiles) incrementan el poder discriminatorio del cTNM (TABLA XXVII) en un 5%: Diferencia entre las áreas bajo la curva de los modelos con sólo cTNM [0,76 (0,71-0,81)] y con cTNM y marcadores tumorales –puntos de corte (CART)- [0,8132 (0,76-0,87)], $p < 0,0004$, o marcadores tumorales –puntos de corte (PERCENTILES)- [0,8188 (0,77-0,87)], $p < 0,0008$, (test de chi cuadrado). Ver GRÁFICO 3.

TABLA XXVII. COMPARACIÓN ENTRE PERFILES y cTNM

	Área ROC	Valor de p chi cuadrado
perfil percentiles	0,8188	p= 0,0008
perfil CART	0,8132	P=0,0004
cTNM	0,76	

GRÁFICO 3. CURVAS ROC DE LOS DIFERENTES MODELOS DIAGNÓSTICOS



5.3.RESULTADOS DEL ESTUDIO ANALÍTICO DE LOS MARCADORES TUMORALES SÉRICOS COMO FACTOR PRONÓSTICO EN EL CARCINOMA BRONCOGÉNICO

5.3.1. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES DE LA POBLACIÓN P

La población de estudio de los marcadores tumorales como factores pronósticos de supervivencia incluye los pacientes con cirugía completa y excluye las toracotomías exploradoras y las cirugías incompletas (GRÁFICO 4), quedando para el estudio pronóstico 160 pacientes. De ellos sólo dos pacientes se pierden en el seguimiento (TABLA XVIII).

GRÁFICO 4. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN EL ANÁLISIS PRONÓSTICO

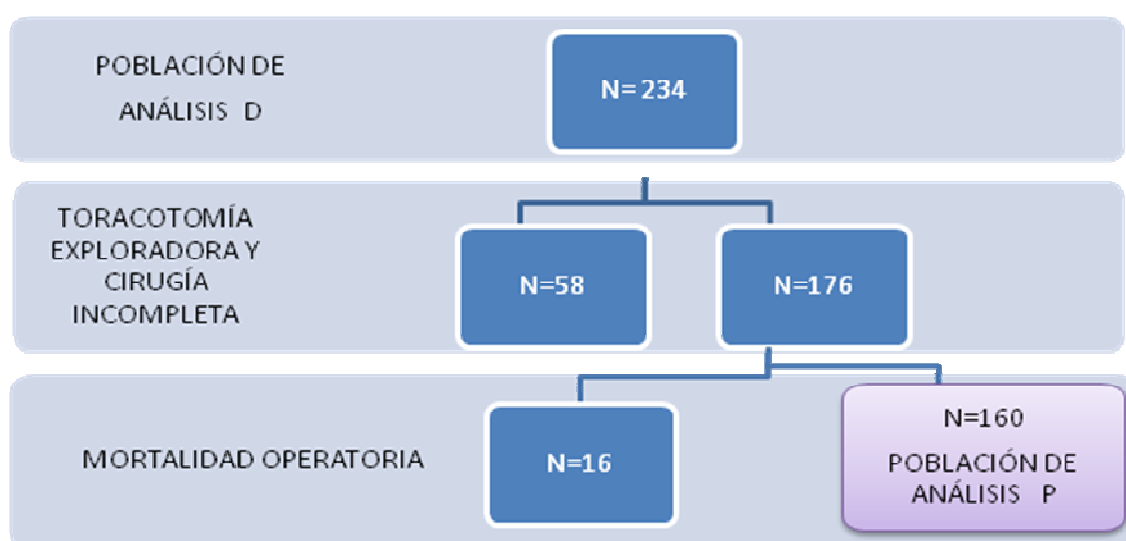
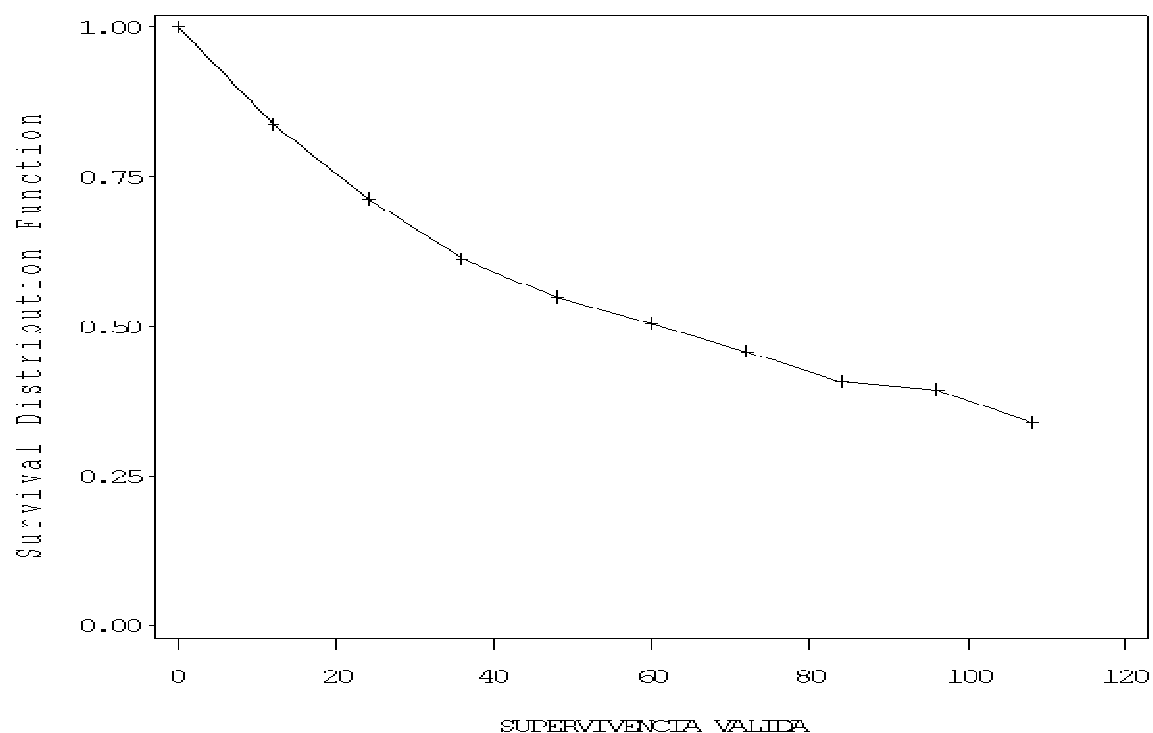


TABLA XXVIII. ESTADO VITAL DE LOS PACIENTES EN EL ANÁLISIS PRONÓSTICO

ESTADO VITAL		Nº casos	porcentaje
<i>SERIE completa</i>	n=234		
<i>Muerte postoperatoria</i>		19	8,1
<i>Vivo</i>		65	27,8
<i>Muerto</i>		147	62,8
<i>Pacientes con cirugía curativa</i>	n=176		
<i>Muerte postoperatoria</i>		16	9,1
<i>Vivo</i>		63	35,8
<i>Muerto</i>		95	53,9
<i>Perdido</i>		2	1,1

La supervivencia global de los 160 pacientes fue de 50,4% (42,45% - 57,9%) a los cinco años y del 34% a los nueve años (GRÁFICO 5). El seguimiento medio de los pacientes fue de 54 meses [r: 1-114] (P25: 18, P75: 83), con un seguimiento medio para los vivos de 88 meses (P25: 78, P75: 96) y para los fallecidos de 31 meses (P25: 10, P75: 47).

GRÁFICO 5. SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LA POBLACIÓN DE ANÁLISIS P



Los pacientes de la población de análisis P también se dividieron en estadios iniciales (estadios patológicos IA y IB) o pTNM=0 y estadios avanzados (IIA hasta IIIB) o pTNM=1 (TABLA XXIX).

TABLA XXIX. DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS ENTRE LOS PACIENTES EN EL ANÁLISIS PRONÓSTICO

<i>TNM n = 160</i>	0	1
<i>cTNM</i>	99	61
<i>pTNM</i>	78	82

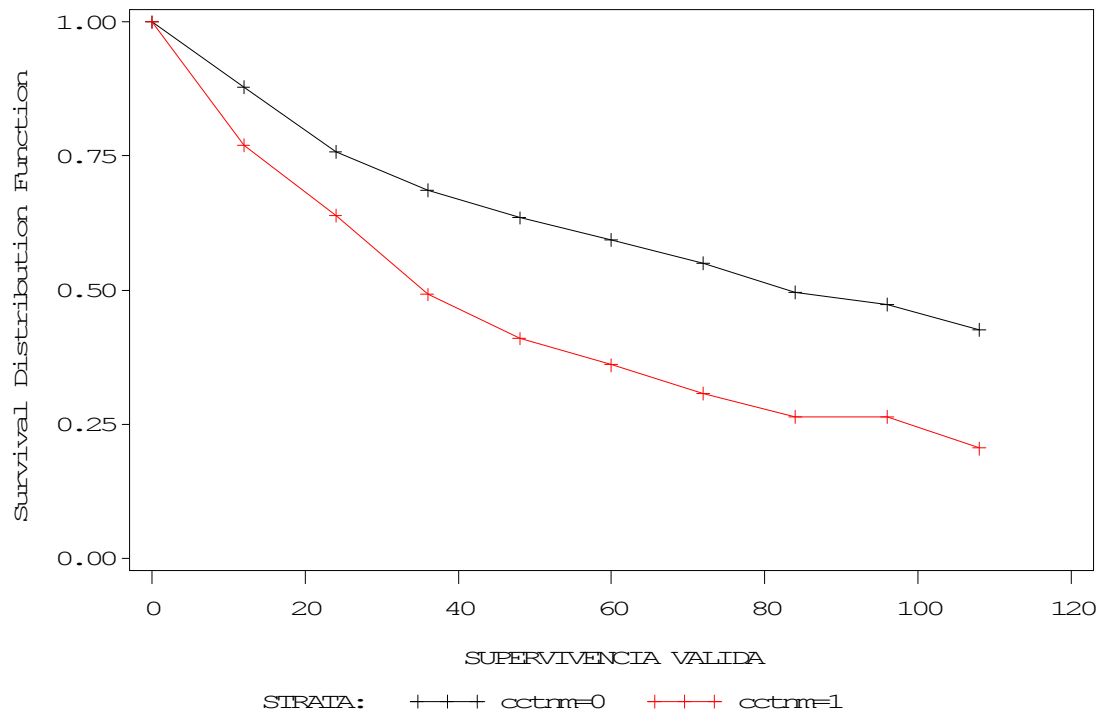
Los pacientes se evalúan para un estudio de supervivencia a cinco años.

TABLA XXX. ESTADO VITAL DE LOS PACIENTES EN EL ANÁLISIS PRONÓSTICO A LOS CINCO AÑOS

	fallecidos	censurados
<i>TNM n = 160</i>	95	65
<i>cTNM=0</i>	50	49
<i>cTNM=1</i>	45	16
<i>pTNM=0</i>	35	43
<i>pTNM=1</i>	60	22

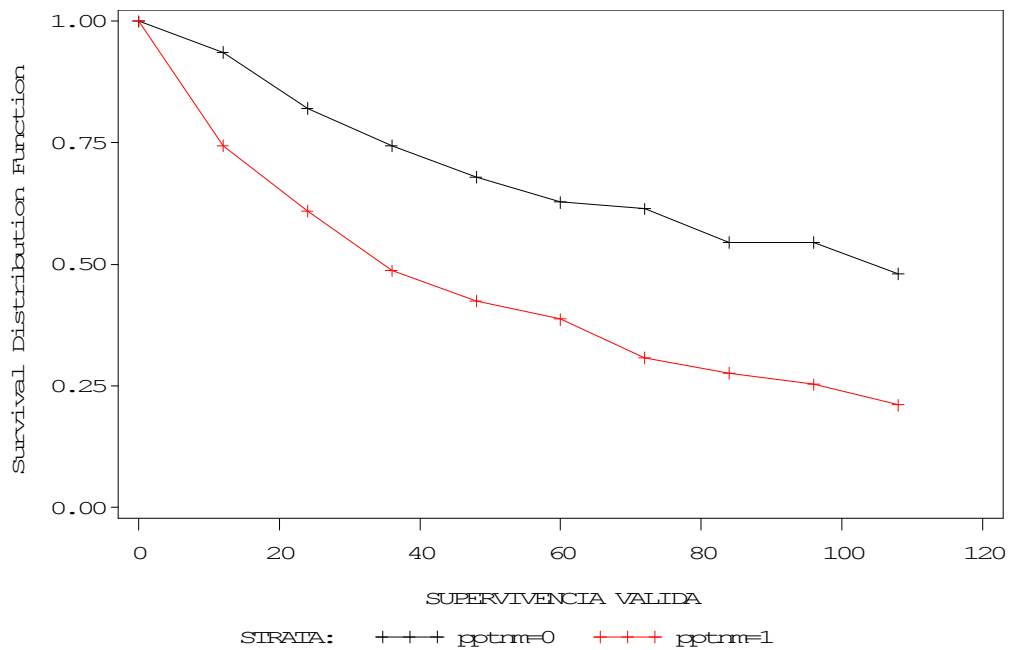
Se halla una supervivencia a cinco años para el estadio inicial clínico (cTNM = 0) del 59,4%; para el estadio avanzado clínico (cTNM = 1) del 30,8%. El estudio comparativo de las curvas de supervivencia nos indica que las diferencias son estadísticamente significativas, $p < 0,0018$ en la prueba log-rank (GRÁFICO 6).

GRÁFICO 6. SUPERVIVENCIA A CINCO AÑOS DE LA POBLACIÓN DE ANÁLISIS P EN FASE CLÍNICA DE ESTADIFICACIÓN



Se encuentra una supervivencia a cinco años para el estadio inicial patológico (pTNM=0) del 62,8% (51,04% - 72,43%); para el estadio avanzado patológico (pTNM=1) del 38,7% (28,15% - 49,07%). El estudio comparativo de las curvas de supervivencia nos indica que las diferencias son estadísticamente significativas con un log-rank $p < 0,0001$ (GRÁFICO 7).

GRÁFICO 7. SUPERVIVENCIA A CINCO AÑOS DE LA POBLACIÓN DE ANÁLISIS P EN FASE PATOLÓGICA DE ESTADIFICACIÓN



5.3.2. RESULTADOS DEL PAPEL DE LOS MARCADORES TUMORALES COMO FACTORES PRONÓSTICOS DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES DE LA POBLACIÓN P

La distribución de cada marcador tumoral por sus valores se describe para todos los enfermos en la TABLA XXXI. Los valores de los marcadores tumorales según la categorías pTNM=0 o pTNM=1 se encuentran en las TABLAS XXXII y XXXIII.

TABLA XXXI. VALORES DE SCC, CEA Y CYFRA; EN LA POBLACIÓN pTNM (N = 160)

MARCADOR	Media (DS)	Mediana	Rango	p 25 - p 75
<i>CEA (ng/ml)</i>	5,14 (11,24)	2,6	0,2-97,5	1,7 – 3,9
<i>SCC (ng/ml)</i>	3,11 (10,52)	0,8	0,01-117,4	0,5 – 1,7
<i>CYFRA (ng/ml)</i>	5,39 (9,79)	2,09	0,01-58	0,95 – 4,95

TABLA XXXII. VALORES DE SCC, CEA Y CYFRA; EN LA CATEGORÍA pTNM=0 (N = 78)

MARCADOR	Media (DS)	Mediana	Rango	p 25 - p 75
<i>CEA (ng/ml)</i>	3,96 (5,02)	2,55	0,2-34,3	1,5 – 4,3
<i>SCC (ng/ml)</i>	1,89 (5,87)	0,7	0,01-48,6	0,4 – 1,2
<i>CYFRA (ng/ml)</i>	2,23 (2,35)	1,44	0,01-12,21	0,8 – 2,7

TABLA XXXIII. VALORES DE SCC, CEA Y CYFRA; EN LA CATEGORÍA pTNM=1 (N = 82)

MARCADOR	Media (DS)	Mediana	Rango	p 25 - p 75
CEA (ng/ml)	6,27 (14,89)	2,6	0,3-97,5	1,9 – 3,9
SCC (ng/ml)	4,27 (13,48)	1	0,01-117,4	0,5 – 2,9
CYFRA (ng/ml)	8,4 (12,81)	2,94	0,01-58	1,27 – 7,18

Se inicia el estudio pronóstico realizando un estudio univariante con regresión logística (evento=fallecimiento a los 5 años) (TABLA XXXIV) y regresión de Cox (tiempo hasta el evento) (TABLA XXXV). De los que se deducen el importante papel de la estadificación patológica en sus dos categorías para predecir la supervivencia a cinco años de los pacientes con cirugía completa con un odds ratio de 3,8 y un estadístico c =0,64.

Los valores de CYFRA se asocian en el análisis univariante con la supervivencia a cinco años (p=0,03) y la supervivencia global (p=0,003).

TABLA XXXIV. ESTUDIO UNIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA): ASOCIACIÓN ENTRE SUPERVIVENCIA Y pTNM (dos categorías) Y LOS MARCADORES TUMORALES (variables continuas)

VARIABLES	Odds ratio (Intervalo de confianza 95%)	Valor de p	Estadístico c (IC 95%)
pTNM	3,84 (1,91-7,69)	p < 0,0002	0,64 (0,56-0,71)
CEA	0,99 (0,97-1,02)	p = 0,69	0,50
SCC	1,021 (0,98-1,07)	p = 0,36	0,57
CYFRA	1,05 (1,002-1,095)	p < 0,039	0,57

TABLA XXXV. ESTUDIO UNIVARIANTE (REGRESIÓN DE COX): ASOCIACIÓN ENTRE SUPERVIVENCIA Y pTNM (dos categorías) Y LOS MARCADORES TUMORALES (variables continuas)

VARIABLES	Hazard ratio (Intervalo de confianza 95%)	Valor de p	Estadístico c
pTNM	2,28 (1,5-3,47)	p < 0,0001	0,6116
CEA	0,99 (0,98-1,01)	p = 0,64	0,5000
SCC	1,007 (0,99-1,02)	p = 0,36	0,5523
CYFRA	1,03 (1,009-1,043)	p < 0,003	0,5620

El siguiente paso es realizar un estudio multivariante con las variables estadio patológico (variable dicotómica) y marcador tumoral (variable cuantitativa), para conocer si el marcador tumoral aporta algo sobre pTNM, tanto con regresión logística (TABLA XXXVI), como con regresión de Cox (TABLA XXXVII).

El estudio multivariante muestra que los marcadores SCC y CYFRA, cuando se ajusta por pTNM, no muestran una asociación estadísticamente significativa, aunque ambos incrementan el poder discriminante, el estadístico c pasa de 0,61 a 0,63 al analizar la supervivencia global.

TABLA XXXVI. ESTUDIO MULTIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA): ASOCIACIÓN ENTRE SUPERVIVENCIA Y pTNM (dos categorías) Y UN MARCADOR TUMORAL (variable continua)

VARIABLES	Odds ratio (Intervalo de confianza 95%)	Valor de p	Estadístico c
pTNM	3,2 (1,7-6,2)	p < 0,0005	0,61
CEA	0,99 (0,96-1,02)	p = 0,44	
pTNM	3,06 (1,6-5,9)	p < 0,0008	0,65
SCC	1,014 (0,97-1,06)	p = 0,51	
pTNM	2,7 (1,7-5,3)	p < 0,004	0,65
CYFRA	1,03 (0,98-1,07)	p = 0,21	

TABLA XXXVII. ESTUDIO MULTIVARIANTE (REGRESIÓN DE COX): ASOCIACIÓN ENTRE SUPERVIVENCIA Y pTNM (dos categorías) Y UN MARCADOR TUMORAL (v. continua)

VARIABLES	Hazard ratio (Intervalo de confianza 95%)	Valor de p	Estadístico c
pTNM	2,36 (1,55-3,59)	p <0,0001	0.6011
CEA	0,99 (0,97-1,009)	p = 0,32	
pTNM	2,27 (1,49-3,45)	p <0,0001	0.6253
SCC	1,002 (0,99-1,02)	p = 0,61	
pTNM	2,09 (1,35-3,24)	p <0,0009	0.6294
CYFRA	1,01 (0,99-1,034)	p = 0,10	

Prosiguiendo el estudio se investigó el papel de todos los marcadores tumorales (utilizados como variables continuas) a la vez junto a la información obtenida de la estadificación patológica. No se encontró que los MTS mejorasen la información de pTNM (TABLA XXXVIII y TABLA XXXIX).

TABLA XXXVIII. ESTUDIO MULTIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA): ASOCIACIÓN ENTRE SUPERVIVENCIA Y [pTNM (DOS CATEGORÍAS) Y LOS MARCADORES TUMORALES (VARIABLES CONTINUAS)]

VARIABLES	Odds ratio (Intervalo de confianza 95%)	Valor de p	Estadístico c
pTNM	2,8 (1,4-5,6)	p <0,0035	0,63
SCC	1,005 (0,96-1,05)	p = 0,82	
CEA	0,99 (0,97-1,02)	p = 0,53	
CYFRA	1,02 (0,98-1,07)	p = 0,30	

TABLA XXXIX. ESTUDIO MULTIVARIANTE (REGRESIÓN DE COX): ASOCIACIÓN ENTRE SUPERVIVENCIA Y [pTNM (DOS CATEGORÍAS) Y LOS MARCADORES TUMORALES (VARIABLES CONTINUAS)]

VARIABLES	Hazard ratio (Intervalo de confianza 95%)	Valor de p	Estadístico c
pTNM	2,15 (1,38-3,35)	p= 0,0007	0,6156
CEA	0,99(0,97-1,01)	p=0,3797	
SCC	0,99(0,99-1,01)	p = 0,7761	
CYFRA	1,01(0,99-1,02)	p=0,1382	

PERFILES DE PROBABILIDAD PRONÓSTICA

Después de estudiar el valor pronóstico de los MTS como variables continuas, se procede a modelizar con los MTS dicotomizados en los percentiles 25, 50 y 75 (intervalos obtenidos de la serie de 234 pacientes), y se realiza un análisis de partición recursiva con el propósito cuantificar en qué medida los marcadores incrementan la capacidad predictiva de la supervivencia.

El modelo sencillo con pTNM tenía 77 pacientes en estadios iniciales patológicos con una mortalidad a cinco años del 37,2%, y 81 pacientes en estadios avanzados patológicos con una mortalidad a cinco años del 61,2%. La capacidad predictiva de la variable pTNM se resume en un área bajo la curva de 0,6390 (0,56 – 0,71).

Se procede a una modelización logística donde se dirige el proceso de selección de los tres marcadores dicotomizados por cuartiles. Después de incluir pTNM en el modelo, valores de los MTS (CEA y SCC por encima de su percentil 75) están asociados con menor supervivencia e incrementan la capacidad predictiva de pTNM (Tabla XL y XLI). El área bajo la curva del modelo final es 0,69 (0,61- 0,77).

Algunas combinaciones de categorías con escaso número de pacientes proporcionan estimaciones imprecisas.

TABLA XL. ESTUDIO MULTIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA): ASOCIACIÓN ENTRE SUPERVIVENCIA Y [pTNM (DOS CATEGORÍAS) Y LOS MARCADORES TUMORALES (con el perfil identificado en el modelo ajustado por los percentiles)]

VARIABLES EN EL MODELO	Odds ratio (Intervalo de confianza 95%)	Valor de p	Estadístico c IC 95%
pTNM	2,80 (1,4-5,5)	p < 0,003	0,69 (0,61-0,77)
SCC P75 1,8 ng/ml	2,43 (1,0-5,8)	p < 0,048	
CEA P75 4,9 ng/ml	1,96 (0,8-4,7)	p < 0,135	

TABLA XLI. MODELO 1. REGRESIÓN LOGÍSTICA

	CEA P75 4,9 ng/ml	SCC P75 1,8 ng/ml	N	Probabilidad de muerte a 5 años
pTNM=0	CEA <=	SCC <=	55	0,2909
pTNM=0	CEA <=	SCC >	5	0,4000
pTNM=0	CEA >	SCC <=	15	0,6666
pTNM=0	CEA >	SCC >	2	0,5000
pTNM=1	CEA <=	SCC <=	46	0,5869
pTNM=1	CEA <=	SCC >	24	0,8333
pTNM=1	CEA >	SCC <=	8	0,5000
pTNM=1	CEA >	SCC >	3	0,6666

La regresión de Cox proporciona un modelo que incluye sólo pTNM y SCC P75 y tiene un área bajo la curva de 0,67 (0,59-0,75) (Tabla XLII).

TABLA XLII. MODELO 2. REGRESIÓN DE COX

	SCC P75 1,8 ng/ml	N	Probabilidad de muerte
pTNM=0	SCC ≤	70	0,3714
pTNM=0	SCC >	7	0,4285
pTNM=1	SCC ≤	54	0,5740
pTNM=1	SCC >	27	0,8148

Además del abordaje de modelización logística y con regresión de Cox, se aplica la metodología de árboles de partición recursiva para establecer un perfil e identificar puntos de corte que en nuestra muestra sirvan para separar subgrupos con distinta probabilidad de muerte a cinco años. (Tabla XLIII).

La variable CEA dicotomizada en el punto de corte de 4,8 ng/ml contribuye a identificar tres grupos con distinta probabilidad de supervivencia. Se puede cuantificar la capacidad pronóstica del modelo CART con un área bajo la curva de 0,66 (0,58-0,74).

TABLA XLIII. MODELO CART

		N	Probabilidad de muerte a 5 años
pTNM=0	CEA <4,8 ng/ml	60	0,3000
pTNM=0	CEA ≥4,8 ng/ml	17	0,6470
pTNM=1		81	0,6543

Estos tres modelos de perfiles pronósticos aumentan la capacidad predictiva de supervivencia del pTNM (TABLA XLIV, GRÁFICO 8).

El marcador CYFRA se asocia de forma univariante con la supervivencia: mayores valores se asocian con menor supervivencia. Junto al pTNM este marcador aumenta la capacidad pronóstica, si bien de forma estadísticamente no significativa.

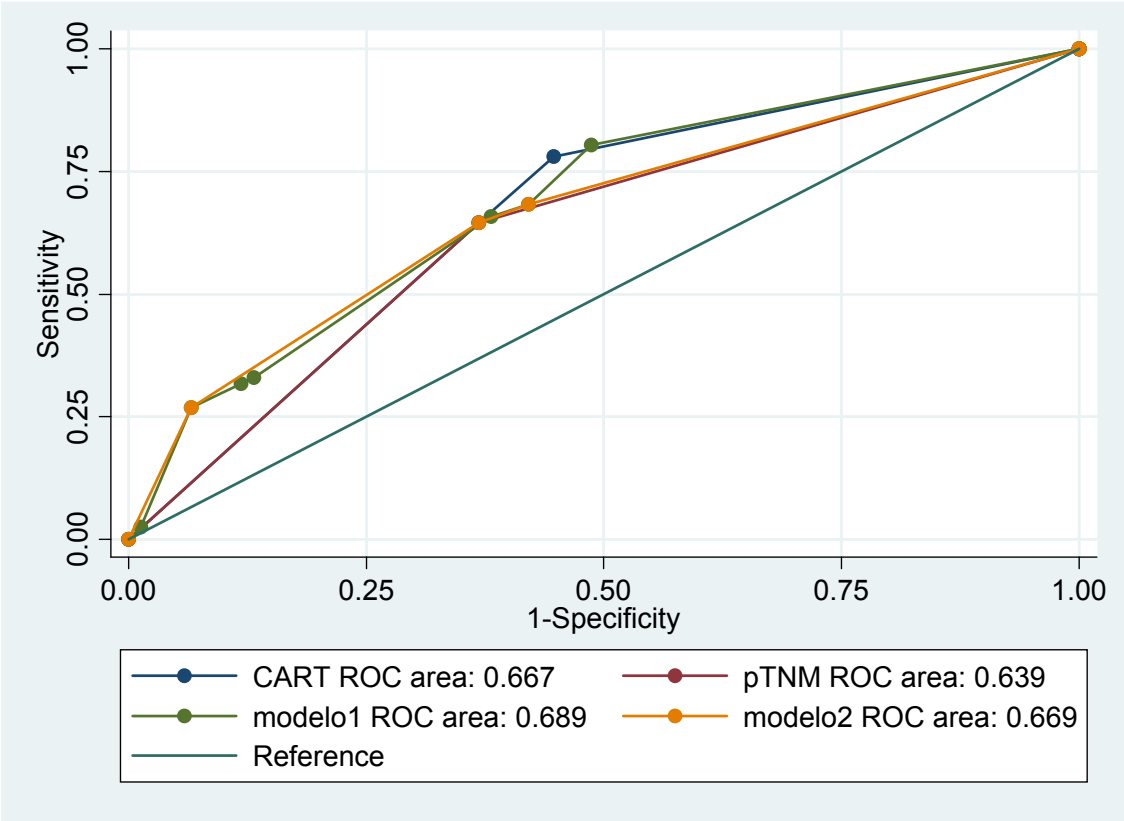
Parece que un modelo que incluye la variable pTNM y un único marcador tumoral sérico, como CEA en el punto de corte de 4,8 ng/ml o SCC en su percentil 75 (1,8 ng/ml), aporta información predictiva de supervivencia en los pacientes que hemos realizado una cirugía completa, aumentando el área de probabilidad un 3% o un 2% sobre la estimada con pTNM únicamente.

Un modelo con dos marcadores, con los puntos de corte de CEA y SCC en sus percentiles 75, maximiza la capacidad pronóstica.

TABLA XLIV. COMPARACIÓN ENTRE MODELOS PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA

	Área ROC Intervalo de confianza 95%	Valor de p chi cuadrado	R ²
Modelo sencillo pTNM	0,6390 (0,56 - 0,71)		5,65%
CART - CEA 4,8	0,6674 (0,59 - 0,74)	p< 0,0229	8,68%
Modelo 2-Cox SCC P75	0,6694 (0,59 - 0,75)	p< 0,0412	7,49%
Modelo 1- Logístico CEA P75 SCC P75	0,6895 (0,61 - 0,77)	p< 0,0153	8,54%

GRÁFICO 8. CURVAS ROC DE LOS DIFERENTES MODELOS PRONÓSTICOS



DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1 PRINCIPALES RESULTADOS DEL PAPEL DE LOS MARCADORES TUMORALES EN CBNM

Los pacientes con carcinoma broncogénico deben ser clasificados de acuerdo con la séptima clasificación de la IASLC, para de esta manera estratificar su enfermedad, planificar el mejor tratamiento e inferir un pronóstico, con la evidencia científica disponible.

A pesar de la utilización de diferentes técnicas y tecnologías, un margen de los enfermos, no desdeñable, presentarán un cambio en la clasificación TNM antes y después de la cirugía.

Mejorar el grado de concordancia entre las clasificaciones TNM clínicas y patológicas, puede ayudar a seleccionar adecuadamente a pacientes que potencialmente puedan ser curados con cirugía.

La supervivencia de los pacientes con carcinoma broncogénico ha cambiado ligeramente en las últimas cinco décadas. Deberíamos conseguir encontrar otro tipo de información, que junto a la obtenida por los hallazgos quirúrgicos e histológicos, aumente la exactitud de la previsión de supervivencia a cinco años.

Los marcadores tumorales séricos pueden reflejar la agresividad del tumor, y de esta manera colaborar como factor pronóstico de supervivencia.

Los pacientes estudiados en este trabajo corresponden en su mayor parte a varones (94%), con edades medias por debajo de 70 años (65 años) y tumores de estirpe epidermoide (67%). Como corresponde a una serie quirúrgica, el estado general era 0 o 1, según la clasificación ECOG.

La localización parenquimatosa más frecuente fue en lóbulos superiores. El tamaño tumoral medio fue de 4,7 cm. La mayoría no presentaba una afectación bronquial visible en la fibrobroncoscopia inicial.

La categoría cT con más pacientes fue la cT2a (35%), la cT3 (24%) fue la segunda en porcentaje. Las diferentes categorías pT se comportaron de forma semejante.

La categoría cT2aN0M0 fue la más frecuente 35%, y por tanto el estadio cIB. La categoría TNM patológica más representada fue la misma, pero el estadio patológico más frecuente fue el pIIIA (27%) y luego el estadio pIB (23%).

La cirugía consistió principalmente en lobectomías, aunque tras ella se sitúa la neumonectomía. El porcentaje de toracotomía exploradoras fue del 13%. La cirugía se consideró completa o presuntamente completa en 176 pacientes (75%).

Los marcadores tumorales séricos se extrajeron previamente a la cirugía, pero no en todos los pacientes, pues a un 21% les faltó algún marcador tumoral (MT).

La comparación de variables clínicas, como edad, género, lateralidad, estirpe histológica, tamaño tumoral y estado general mostró que ambas poblaciones (con o sin medida de MTS) eran semejantes.

Los marcadores tumorales séricos seleccionados fueron CEA, SCC, TPA y CYFRA.

Los valores continuos de los MTS se comportaban con una distribución no normal, pero se procedió a sus transformaciones logarítmicas, que producía similares resultados analíticos, por lo que se usaron como variables continuas o estratificadas por sus percentiles 25, 50 y 75.

Al buscar si existe algún grado de relación entre los cuatro marcadores como variables continuas, observamos que TPA y CYFRA tienen un elevado coeficiente de correlación

de Spearman ($r = 0,9$ - $p < 0,0001$), por lo que tomamos la decisión de excluir TPA del estudio. La información que pudiera suministrar CYFRA, se podría inferir para TPA.

Los estadios clasificatorios se reúnen a priori en dos categorías, estadios iniciales y estadios avanzados. Los estadios iniciales engloban IA y IB, y los estadios avanzados el resto (excepto estadios IV que estaban excluidos del estudio).

El porcentaje de error clasificatorio de la variable pTNM estimada por cTNM es del 27%, de los cuales el 86% estaban infraestadificados. La sensibilidad de la estadificación clínica, con una división dicotómica de estadios, respecto de la clasificación patológica era del 63% y la especificidad del 89%, con una prevalencia de estadios patológicos del 64%.

Los pacientes con estadio clínico inicial reúnen al 56% de los casos, en el estadio patológico inicial al 36,3%.

El error clasificatorio de pTNM ha sido investigado a lo largo de estos últimos treinta años. Fernando (66) en 1990, asociaba un 53,4% de error, con 8,7% de sobreestadificación y 44,7% de infraestadificación. Relacionaba el cambio, entre otras circunstancias, a la ausencia de pruebas de estadificación que tuvieran información de calidad citohistológica en el apartado N. Así los cN1 no están representados, pues en ese momento no existía ni USE ni USEB. Los cambios de estadio parecen estar más condicionados por N (cambia en el 50%) que por T (cambia en el 20%). En nuestro trabajo hay un porcentaje del 35% de pN1-pN2 no esperado. Los descriptores clínicos T1a, T1b, T2a reunían a 133 pacientes; y en fase patológica a 110; globalmente la mala estadificación de T ocurre en el 17,3%.

López Encuentra (127), comparó la clasificación tumoral de 2435 pacientes del GCCB-S clasificó por estadios tumorales a 2139 (88%) pacientes en estadios cIA, cIB, cIIB; a 296 en estadios cIIIA y cIIIB. Del grupo total, en 1066 casos coincidía la clasificación por estadios clínicos y patológicos; en 1269 (53%) había desacuerdo, con 194 pacientes con exceso de estadificación y 1075 (85%) con infraestadificación clínica.

Aunque los tres trabajos tienen unas series temporales cercanas, nuestra clasificación se acomoda a la última ofrecida por la IASLC y comparamos diferencias entre estadios iniciales frente a avanzados, pudiendo ser la infraestadificación menor al incluir cambios entre una variable dicotomizada, pues el estadio avanzado puede migrar internamente entre IIA, IIB, IIIA, IIIB.

6.1.1 PAPEL DE LOS MARCADORES TUMORALES SÉRICOS EN LA PREDICCIÓN DE LA ESTADIFICACIÓN pTNM SOBRE LA ÚNICA CONSIDERACIÓN DEL cTNM

Iniciamos el estudio analizando si había una tendencia proporcional, en la que se objetivase que valor de marcador se asociaba a estadios avanzados TNM con respecto a estadios iniciales.

En la estadificación clínica y patológica dicotómica, CEA no conseguía asociarse a TNM.

CYFRA en ambas estadificaciones, presentaba unas medias más elevadas entre los estadios avanzados que en los iniciales ($p < 0,0001$).

SCC tenía una tendencia a que su valor aumentaba en el estadio clínico avanzado ($p = 0,065$). Los casos con pTNM inicial tenían valores medios de SCC más bajos, con una diferencia significativa ($p < 0,0014$).

Esta simple comparación de medias con test paramétricos y no paramétricos, no era útil para estimar la capacidad predictora del estadio y realizamos un estudio de regresión logística.

El estudio univariante da un papel preponderante a cTNM para predecir pTNM (OR 14,4-[6,7-31,1] - $p < 0,0001$) con un área bajo la curva de 0,76 [0,71-0,81].

De los tres marcadores tumorales, en el estudio univariante, con los MTS considerados como variables continuas, sólo CYFRA aporta una pequeña información con

significación estadística (OR 1,19 - $p < 0,0005$), con un área bajo la curva de 0,69. CYFRA proporciona una información que no mejora la capacidad de estimar pTNM con respecto a cTNM.

En el estudio multivariante se descubre que el área bajo la curva de cTNM con los marcadores tumorales, estudiados de forma individualizada y como variables continuas, aumenta ligeramente a 0,82. Pero ningún marcador consigue un resultado con significación estadística.

Los marcadores tumorales séricos, como cualquier variable cuantitativa, se pueden asociar a un punto de corte que ayude a establecer límites cuantitativos dicotómicos ante una pregunta clínica.

Al ser los marcadores tumorales, variables con un comportamiento no normal, no usamos su media para clasificar la variable y decidimos estratificarlos en puntos de corte por sus cuartiles.

El estudio univariante apreció un aumento significativo del poder diagnóstico de SCC y CYFRA, a medida que aumentaba el cuartil de referencia. Pero en ninguno de los puntos de corte de los cuartiles, los marcadores tumorales, conseguían superar el papel de cTNM para predecir pTNM.

La regresión logística multivariante con la variable cTNM y un marcador, en sus percentiles, ayuda a predecir pTNM en el caso de CYFRA y SCC, pero no en el caso de CEA.

Continuamos con un estudio multivariante de regresión logística con procedimiento de selección progresiva. Incluimos cTNM (dicotómica), SCC, CEA y CYFRA (los tres en los puntos de corte de los cuartiles). Encontramos que CYFRA en el punto de corte 1,06 ng/ml (P25) y SCC en el punto de corte 1,8 ng/ml (P 75) mejoran el área bajo la curva hasta 0,819, de forma estadísticamente significativa. La mejoría del poder clasificatorio ronda el 5% (estadístico $c = 0,8188$).

La regresión logística multivariante nos permite crear un perfil de ocho probabilidades diagnósticas. En el que por ejemplo, es más probable confirmar un estadio inicial pTNM, si el estadio clínico es inicial y si SCC se encuentra por debajo de 1,8 ng/ml y si CYFRA es inferior a 1,06 ng/ml (probabilidad de pTNM=1 \rightarrow 0,26).

CEA no presenta en este estudio poder clasificatorio de pTNM.

Creamos un perfil diagnóstico que incluye cTNM y MTS, con método CART de partición recursiva; que selecciona para SCC, CYFRA y CEA, puntos de corte que maximizan el poder predictivo de cTNM.

El resultado del modelo predictivo CART de diagnóstico nos ofrece tres probabilidades de predecir estadio patológico avanzado. En dos de ellas aparece SCC con punto de corte de 0,85 ng/ml. El área bajo la curva es 0,81, con lo que incrementa el poder discriminatorio de cTNM en un 5% ($p < 0,8132$).

El perfil CART propone que si nuestro paciente tiene un estadio clínico inicial y un nivel de SCC por debajo de 0,85 ng/ml, existe un 28% de probabilidades de infraestadificar. Pero si tiene un estadio tumoral clínico avanzado, el 91% de las veces no hace falta ningún marcador tumoral para predecir un estadio patológico avanzado.

El rendimiento diagnóstico de los dos perfiles, obtenidos con CART y regresión logística, es muy semejante y las escasas diferencias encontradas no tienen significación estadística ($p=0,76$). El perfil CART es más sencillo pues solo utilizaría SCC y diferencia tres grupos de riesgo. El perfil de regresión logística incluye a SCC y CYFRA, y diferencia ocho estratos de riesgo de tener pTNM avanzado.

6.1.2 PAPEL DE LOS MARCADORES TUMORALES SÉRICOS COMO FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA SOBRE pTNM

Los pacientes con cirugía completa tienen una supervivencia global de 50,4% a cinco años y del 34% a nueve años.

La supervivencia del estadio clínico inicial es del 59,4% y del avanzado 30,8%; con test de log-rank de $p < 0,0018$.

La supervivencia del estadio inicial quirúrgico es del 62,8% y del avanzado 38,7% con un test de log-rank de $p < 0,0001$.

La diferencia en las supervivencias entre estadios clínicos y patológicos se debe fundamentalmente a la infraestadificación en estadios clínicos iniciales.

Se inicio el estudio del papel de la estadificación patológica TNM y de los MTS para estimar la supervivencia a cinco años y global, con un estudio univariante de regresión logística y de regresión de Cox.

La variable pTNM aparece como el más potente factor pronóstico de supervivencia, con una odds ratio de 3,84-[1,91-7,69] ($p < 0,0002$).

Un incremento en CYFRA está independientemente asociado con una reducción de la supervivencia global ($p < 0,003$) y a 5 años ($p < 0,039$), por tanto hay una asociación univariante. Pero no mejora la estimación de supervivencia de pTNM, pues el área bajo la curva de pTNM es 0,64 y la de CYFRA 0,57.

SCC y CEA como variables continuas no aportan asociación estadísticamente significativa, pero incrementan el poder discriminante de pTNM para estimar la supervivencia global, cuando de forma individualizada, se asocian a pTNM, pasando el estadístico c de 0,61 a 0,63.

Posteriormente se realizó un estudio multivariante con los marcadores tumorales como variables continuas y pTNM, en el que todos los marcadores combinados ofrecen poca información pronóstica y sin significación estadística.

Los estudios multivariantes, con regresión logística o regresión de Cox, de los MTS dicotomizados por los percentiles y pTNM, o los realizados con partición recursiva con los MTS con puntos de corte, aportan un perfil con una mejoría de la capacidad pronóstica de pTNM del 3 %.

Se encontraron cuatro modelos pronósticos, uno sencillo con pTNM, dos con regresión logística y de Cox (pTNM dicotómica y marcadores tumorales dicotomizados por cuartiles) y otro con partición recursiva (pTNM y marcadores tumorales con puntos de corte).

El perfil basado en el modelo de regresión logística encuentra con pTNM, CEA y SCC, ocho estratos de riesgo de muerte a cinco años. El de mayor supervivencia se encuentra entre los pacientes con estadio patológico inicial, valores de CEA iguales o inferiores a 4,9 ng/ml y de SCC iguales o inferiores a 1,8 ng/ml. En estos pacientes la probabilidad de morir a cinco años es del 29%. En cambio si el estadio patológico es avanzado y los niveles de ambos marcadores a la vez son superiores a esos límites anteriormente referidos, la probabilidad de fallecer es del 66%. Algunos de los subgrupos incluyen a menos de 8 pacientes y hace que el modelo sea algo impreciso. Aunque, de entre los cuatro perfiles, es el que mejor maximiza la capacidad pronóstica (coeficiente $c = 0,69$).

La regresión de Cox proporciona un modelo que incluye a pTNM y SCC con punto de corte de 1,8 ng/ml, con cuatro categorías. La más favorable se obtiene entre los casos iniciales patológicos y con valores inferiores al punto de corte (probabilidad de muerte del 37%). La de mayor probabilidad de morir es para los tumores avanzados patológicos y niveles de SCC por encima de 1,8 ng/ml (probabilidad de muerte del 81%).

El modelo pronóstico de partición recursiva de supervivencia identifica tres grupos con distinta probabilidad de supervivencia. En dos categorías estadios tumorales patológicos con CEA por debajo o por encima de 4,8 ng/ml, la supervivencia se calcula entre el 70% y el 35%. En el grupo con pacientes con estadios tumorales avanzados patológicos, la información de pTNM es suficiente para predecir una supervivencia del 35%.

Los tres perfiles multivariantes aumentan un 3% la capacidad de estimar la supervivencia global y a cinco años de pTNM dicotómica. En nuestros pacientes SCC y CEA contribuyen con un gradiente pronóstico pequeño, pero fiable. La información que aportan los MTS está subrogada al descriptor pTNM.

Valores mayores de CYFRA se asocian con menor supervivencia. Sin embargo en la muestra de estudio no se ha identificado, con modelos multivariantes, un punto de corte del marcador que mejore la predicción de supervivencia de la estadificación patológica.

6.2 FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO

6.2.1 FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Los pacientes incluidos en este estudio pertenecen a una población de la que se ha publicado los controles que han confirmado su validez interna y externa entre los CBNM en España (87, 88, 127, 129, 131 133). Los criterios diagnósticos y de estadificación están fundamentados en algoritmos basado en la evidencia científica, que dado el corto periodo de reclutamiento apenas ha variado lo largo del estudio.

La serie incluye un alto número de casos (n=234), en los que se han medido en el mismo laboratorio los marcadores tumorales SCC, CEA, CYFRA y SCC. La metodología de las técnicas analíticas (método de medida del marcador, sistemas de extracción, transporte y almacenamiento de los sueros) fue la misma a lo largo del estudio. Los cirujanos, los especialistas de medicina nuclear y los oncólogos desconocían los niveles de MTS preoperatorios.

Las metodologías de estudio de los marcadores tumorales se ha basado en análisis univariantes y multivariantes, con la elaboración de curvas de probabilidades diagnósticas y pronósticas. La Sociedad de Neumología Francesa (219), Subramanian (227), Watine (258) y Quoix (186) especifican que no existe un valor absoluto normal para los MTS, los valores deben ser definidos para cada estudio en función del método de medida de cada laboratorio y según la población de estudio. Además de incluir al menos un modelo de análisis multivariante (146).

Los trabajos referidos a factores pronósticos de CBNM deben primero demostrar que se cumple la premisa de que la clasificación tumoral TNM en esa población se comporta como el principal factor pronóstico. El nuevo factor a estudiar se evaluará tras esta premisa y en comparación con la variable TNM. Por ello muchos estudios tienen escaso poder predictivo (error estadístico tipo I). Subramanian (227) afirma que los factores pronósticos nuevos deben mejorar al menos los conocidos y sobre todo deben ser comparados con los que han demostrado utilidad.

Los marcadores tumorales séricos tienen una técnica de medida universal y con resultados fácilmente reproducibles. Pero en las recomendaciones de la Sociedad Francesa de Neumología (219) se comenta que no existe un valor absoluto normal, que esos valores se deben buscar en función del método de medida del marcador y del laboratorio en que se realiza la medida así como en función de la población de estudio. Al tratarse de sustancias con valores con distribuciones no normales la media no representa un punto de referencia. Por ello, quizás, es más importante referir cual es el punto de corte de cada serie y cuál es el porcentaje de pacientes que tienen valores por encima de ese punto.

La séptima edición de la clasificación TNM aumenta la capacidad predictiva de supervivencia del TNM respecto a las previas y este trabajo sigue la última recomendación clasificatoria. Además en el estudio pronóstico la variable pTNM ha sido la seleccionada, y ello permite acotar mejor el intervalo de la estimación.

6.2.2 DEBILIDADES DEL ESTUDIO

El tipo de tratamiento quirúrgico de los pacientes de la serie es uniforme y aunque el porcentaje de neumonectomías y toracotomías exploradoras es elevado, entra dentro de los límites del resto de los hospitales de España del GCCB-S.

La población incluye un porcentaje elevado de varones, y aunque en España ya se observa un aumento de la incidencia de CB entre mujeres todavía no alcanzamos las proporciones de Norteamérica o el Sureste asiático. Este mismo efecto geográfico afecta al tipo histológico más frecuente, pues el tumor epidermoide es claramente más frecuente que el adenocarcinoma.

Al evaluar la supervivencia no se ha especificado la causa específica de mortalidad. No se conoce si el paciente fallece por recidiva local o por metástasis a distancia y la localización de la misma, o por otras enfermedades. Tampoco existe la posibilidad de asociar a la supervivencia el efecto de tratamientos quimioterápicos o radioterápicos adyuvantes.

Las variables estudiadas en el modelo son pocas, pues TNM y MTS son los únicos factores a analizar. El descriptor TNM es el más relevante del estudio pero se debe recordar que es una variable que ante un paciente no tiene singularidad ni plasticidad (220). No se incorporaron factores pronósticos relevantes como la edad, el género, la histología, ni las comorbilidades. Los MTS no se pusieron en relación con el hábito tabáquico o la función renal, u otras situaciones que alteraran el metabolismo de los MTS.

Al crear dos categorías en TNM hicimos que los estadios tumorales avanzados fueran muy heterogéneos pues abarcan desde IIA hasta IIIB. Entre los tumores los estadios más frecuentes fueron T2aN0M0 tanto en fase clínica como patológica, pero a diferencia de las series de otros países tenemos pocos IA.

6.3 COMPARACIÓN CON LOS ESTUDIOS PUBLICADOS

Los datos coinciden con algunos de los estudios referidos en la bibliografía, pero no hay evidencia disponible acerca del papel de los MTS. Los resultados son contradictorios y hay pocos estudios que validen los resultados y que muestren la mejor combinación de marcadores tumorales para estimar el estadio o la supervivencia. Watine (258) y Muley (150) explican la falta de evidencia por la heterogeneidad de los estudios debido a las diversas histologías, estadios, terapéuticas y técnicas de evaluación de la respuesta terapéutica.

Los estudios publicados tienen dos grandes focos de investigación, por un lado conocer si los marcadores tumorales pueden predecir en estadios iniciales la migración del descriptor T o N, o si los marcadores pueden ser útiles como factores pronósticos de supervivencia o de recidiva.

6.3.1. CEA

En el grupo para diagnóstico de estadificación se engloban un gran número de estudios asiáticos centrados en cT1a, cT1b, CEA y tumores con estirpe adenocarcinoma. En nuestro estudio no se ha encontrado una correlación entre los niveles de CEA y su capacidad para estimar la migración de TNM. Si se ha detectado un papel pronóstico en CEA, datos que apoyan la mayoría de los autores (30).

Series grandes como la de IASLC (214) con 12000 pacientes, que incluye CEA y CYFRA entre las variables recogidas, no obtienen ningún resultado respecto de ellas, quizás porque entre 12000 CBNM era un dato escaso entre los pacientes quirúrgicos.

Shimizu (216) describe, en pacientes con tratamiento quirúrgico, que se encuentran valores del CEA mayores de 5 ng/ml con mayor frecuencia, cuando existe afectación de pleura visceral, dato que provoca la migración de T1 a T2, y hace caer la supervivencia a cinco años del 76% al 50%. Además, en el análisis univariante, el CEA elevado es factor pronóstico negativo de supervivencia a cinco años.

Cuando se evalúan series de pacientes quirúrgicos, se intenta aplicar el marcador tumoral como técnica que separe los pacientes potencialmente quirúrgicos, que sería una consecuencia de la capacidad del marcador de diferenciar estadios tumorales avanzados. Icard (99) cita expresamente que ese papel no lo tiene CEA.

Para Buccheri (33) CEA elevado ($> 10\text{ng/ml}$) confirma la presencia de estadio pTNM avanzado y mayor probabilidad de irreseccabilidad. Pero no encuentra una asociación proporcional entre CEA y estadio tumoral ($r = 0,16$). Tampoco encuentra asociación entre tipo histológico y niveles de marcador tumoral. El estadístico c (área bajo la curva) del TAC 0,76 (0,67-0,86) [$p = 0,21$] para predecir estadios IA-IB-IIA-IIB no se mejora por el estadístico c de CEA 0,57 (0,47-0,68) [$p = 0,21$]. La escasa información aportada por CEA no se incrementaba al añadir TPA al estudio, siendo este último el que aportaba algún papel respecto a la capacidad de encontrar un estadio patológico inicial, siendo el estadístico c de TPA 0,62 (0,51-0,73) [$p = 0,035$].

Okada (163), en pacientes estadio I clínico, no encuentra diferencias significativas, en el análisis multivariante, entre los porcentajes de pacientes con niveles de CEA por encima del valor de punto de corte, independientemente de la exposición tabáquica. Es cierto como dice, que entre los adenocarcinomas es mayor el porcentaje de no fumadores que entre los epidermoides, por eso es mayor la positividad en los epidermoides, pero no aparecen diferencias en supervivencia entre los tipos histológicos.

Okada (163, 164, 165), Muley (150), Suzuki (230, 231), Tomita (239), Rubins (195), Díez (57), Gaspar (77), Sakao (200, 201), Sawabata (211), Kulpa (120), Nisman (161), Matsuguma (138), Kawachi (117), Shimizu (216) apoyan el rol de factor pronóstico de CEA. Pero Buccheri (39), Blakenburg (20), Matsuoka (139), Zeinmuth (263), Yamazaki (262) refieren resultados contradictorios.

Díez (57) en un estudio con múltiples factores pronósticos, encuentra en CEA un papel pronóstico negativo para la supervivencia entre los adenocarcinomas, pero no entre los epidermoides, entre las variables estudiadas también estaban p53 y CA 125.

6.3.2. CYFRA

Muley (150, 151) observó que, en análisis univariante en CEA y CYFRA, son factores pronósticos de forma individual; y además crea una fórmula matemática que combina a los dos marcadores que mantiene su valor pronóstico en análisis multivariante. También Ando (6), observa que CEA y CYFRA combinados son más útiles, como marcadores, que cuando se utilizan en solitario.

La mayoría de los trabajos encuentran que CYFRA es factor pronóstico de supervivencia: niveles elevados previos al tratamiento conllevan una disminución proporcional de la supervivencia (31, 219, 258). Strauss (225) defendía el rol pronóstico de CYFRA, pero aconsejaba estudios que los puntos de corte fueran establecidos según el tratamiento recibido, pues la mayor parte de estudios publicados hacían referencia a casos con enfermedad extendida. El meta-análisis de Pujol (181), para cualquier estadio, encuentra que a un año, el valor de CYFRA impacta en la supervivencia con un HR de 1,88 (1,64-2,15) $p < 0,0004$, siendo independiente del tratamiento, para una serie con un 70% estadios avanzados y varias alternativas terapéuticas.

Weiskopf (259), Van der Gaast (248), Ebert (61), Pujol (182, 184, 185), Niklinski (157, 158), Hanagiri (90), Nisman (161); asocian CYFRA como factor pronóstico de supervivencia en análisis univariante y multivariante, incluyendo en el modelo como variables el estadio tumoral. También incorporan CEA que no aporta carácter pronóstico en los análisis multivariantes. Mizuguchi (143) y Brechot (23) evalúan además SCC y obtienen resultados similares, descartando CEA y SCC como factores pronósticos de supervivencia. Matsuoka (139) difiere de estos resultados y no confiere papel a CYFRA y sí a CEA. Kaminska (110) estudia SCC, CYFRA y CEA; concluyendo que en el estudio multivariante sólo CEA mantiene su papel pronóstico. Moro (146) también evalúa los tres MTS publicando que los niveles iniciales de CYFRA y CEA parecen tener un valor pronóstico negativo (146).

Los valores de CYFRA y TPA están directamente relacionados dada su coincidencia en el determinante antigénico como demuestran varios artículos (31, 34, 67, 114, 123, 161, 248).

6.3.3. SCC

El marcador tumoral SCC es el menos estudiado de ellos en cáncer de pulmón (105) y algunos autores defienden que sólo se evalúe entre tumores epidermoides (246). Los niveles preoperatorios de SCC muestran datos de interés en análisis univariante, pero pierden significación cuando se estudian junto a variables como la clasificación por estadios o la edad de los pacientes.

Vassilakopoulos (252), Cos (252), Molina (145), Moro (146) o Neider (146) no apoyan su uso como elemento pronóstico. Sin embargo, Body (21) o Hirashima (95), encontraron significación pronóstica en su utilización.

Hirashima (95) evalúa una combinación de SCC, CEA y CYFRA y consigue incorporar un papel pronóstico a SCC, en el análisis univariante.

Takeuchi (235) destaca que los adenocarcinomas con valores elevados de SCC, tienen peor pronóstico respecto a pacientes con valores normales, con supervivencia a cinco años de 32% y 57% para cada uno de ellos.

Vassilakopoulos (252) en una serie de 100 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, desarrolla un estudio pronóstico y encuentra en el modelo univariante un subgrupo en el que si SCC es menor de 2,5 ng/ml mejora la supervivencia. Pero en el estudio multivariante SCC (variable dicotómica con valores en punto de corte 2,5 ng/ml) no aporta información sobre la estadificación tumoral TNM.

Moro (146) explícitamente afirma que SCC carece de utilidad clasificatoria o pronóstica, para una serie de pacientes en la que no se estratifica por el tratamiento.

6.4. APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS RESULTADOS

Los pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico necesitan modelos que logren una mejor estadificación para descartar la menos curativa de las posibilidades terapéuticas. Los marcadores tumorales séricos no desplazan a la clasificación TNM, pues los marcadores tumorales no pueden estimar el estadio, pero ayudan a tomar decisiones respecto a probabilidades de error entre estadios iniciales y avanzados de las clasificaciones clínicas y patológicas. Los MTS no pretenden sustituir técnicas diagnósticas sino incrementar la probabilidad de su capacidad clasificatoria. Gómez de la Cámara (81) defiende que las variables no sólo deben tener significación estadística, sino también ser clínicamente relevantes. Cuando evaluamos las áreas bajo las curvas ROC observamos que el poder predictor del error de estadificación o de la supervivencia, de los modelos es discreto, por lo que falta más información para explicar ambos objetivos.

La utilidad para estimar la capacidad predictiva de la migración del estadio la tiene SCC de forma aislada y combinado con CYFRA. Si hay una alta probabilidad de migración de estadio tumoral se podría ampliar el estudio de extensión.

La supervivencia global está explicada fundamentalmente por la estadificación patológica, el papel de los MTS es modesto. Pero CEA elevado pudiera, en estadios iniciales, mínimamente estimar con mayor precisión la supervivencia. SCC aumentaría las probabilidades de fallecer en pacientes con estadios avanzados. Ambos marcadores ofrecen información que no es demasiado precisa.

Nuestro trabajo aporta puntos de corte de aplicación en los dos supuestos de investigación, que de forma sencilla podría tener aplicaciones potenciales entre los pacientes con CBNM en estadios quirúrgicos.

6.5. VARIABLES NO ANALIZADAS E INVESTIGACIONES FUTURAS

Estos resultados deberían ser validados e incorporar otras variables clínicas, bioquímicas y moleculares. La validación del papel de los marcadores tumorales en una muestra nos permitiría analizar si se cumple el modelo predictivo diagnóstico y pronóstico.

Este trabajo no incluye pacientes a los que se les haya realizado USEB o PET-TAC. Sería interesante volver a realizar este trabajo en un grupo de pacientes actuales, en los que evaluaríamos técnicas antiguas, como los MTS, con otras más modernas. Incorporaríamos a este nuevo trabajo, variables de laboratorio no analizadas, como son: LDH, calcio, albumina, sodio, hemoglobina, fórmula leucocitaria.

En el estudio de los factores pronóstico de supervivencia debería una investigación futura ser capaz de diferenciar las causas de mortalidad y en caso de ser producida por el CBNM buscaríamos información sobre recidiva o metástasis a distancia.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1.- Hay un cambio de estadio clasificatorio entre la fase clínica y la patológica en un 27% de los casos de esta serie de CBNM operados. De ellos están infraestadificados (estadio pTNM avanzado) un 86%, y sobreestadificados (estadio pTNM inicial) un 14%.

Los niveles preoperatorios de los marcadores tumorales séricos SCC y CYFRA mejoran significativamente la capacidad discriminante de la estadificación clínica TNM para diagnosticar la estadificación patológica TNM más avanzada (estadio >IB).

3.- La supervivencia global a cinco años de los pacientes con cirugía completa fue de 50,4% (IC95% 42,45% - 57,9%) y del 34% a los nueve años. Por estadios, la supervivencia a cinco años en el estadio inicial patológico es del 62,8%; para el estadio avanzado clínico del 38,7%.

Los marcadores tumorales CEA, SCC y CYFRA mejoran significativamente la estimación del pronóstico de supervivencia proporcionada por la clasificación patológica TNM.

4.- Los mejores índices de concordancia discriminativa (c) obtenidos con los diversos análisis multivariantes para la predicción estadificadora ($c=0,82$) y para la estimación pronóstica ($c=0,69$) demuestran la necesidad de incorporar al modelo nuevas variables para estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, Chen Y, Livingston RB, Feins RH, Gandara DR, Fry WA, Darling G, Johnson DH, Green MR, Miller RC, Ley J, Sause WT, Cox JD. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 379-386.
2. Allen JW, Farooq A, O'Brien TF, Osarogiagbon RU. Quality of surgical resection for non small cell lung cancer in a US metropolitan area. *Cancer* 2011; 117: 134-142.
3. Altman DG, Bossuyt PMM. Estudios de precisión diagnóstica (STARD) y pronóstica (REMARK). *Med Clin* 2005; 125 (supl 1): 49-55.
4. American Thoracic Society and European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 320-332.
5. American Thoracic Society: clinical staging primary lung cancer. *Am Rev Resp Dis* 1983; 127: 659-664.
6. Ando S, Kimura H, Iwai N, Yamamoto N, Iida T. Positive reactions for both Cyfra21-1 and CA125 indicate worst prognosis in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2003; 23: 2869-2874.
7. Ando S, Kimura H, Iwai N, Kakizawa K, Shima M, Ando M. The significance of tumour markers as an indication for mediastinoscopy in non-small cell lung cancer. *Respirology* 2003; 8: 163-167.
8. Ando S, Kimura H, Iwai N, Shima M, Ando M, Kuriyama T. Optimal combination of seven tumour markers in prediction of advanced stage at first examination of patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2001; 21: 3085-3092.
9. Aoki T, Tsuchida M, Watanabe T, Hashimoto T, Koike T, Hirono T et al. Surgical strategy for clinical stage I non-small cell lung cancer in octogenarians. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 446-450.
10. Arenberg D. En busca del Santo Grial. Biomarcadores del cáncer pulmonar. *Chest* 2005; 5: 3-4.
11. Arriagada R, Bergman B, Dunant A. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-360.
12. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Eguchi K, Mori M, Nakanishi Y, Tsuchiya R, Shimokata K, Inoue H, Nukiwa T, Miyaoka E; Japanese Joint Committee of Lung

Cancer Registry. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 46-52.

- 13.** Au NH, Cheang M, Huntsman DG, Yorida E, Coldman A, Elliott WM, Bebb G, Flint J, English J, Gilks CB, Grimes HL. Evaluation of immunohistochemical markers in non-small cell lung cancer by unsupervised hierarchical clustering analysis: a tissue microarray study of 284 cases and 18 markers. *J Pathol* 2004; 204:101-109.
- 14.** Bach PB, Cramer LD, Schrag D, Downey RJ, Gelfand SE, Begg CB. The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. *N Engl J Med.* 2001; 345:181-188.
- 15.** Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001; 18: 1059-1068.
- 16.** Berghmans T, Paesmans M, Meert AP, Mascaux C, Lothaires P, Lafitte JJ, Sculier JP. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: Results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 2005; 49: 13-23.
- 17.** Bernard A, Ferrand L, Hagry O, Benoit L, Cheynel N, Favre JP. Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1161-1167.
- 18.** Birim O, Kappetein AP, van Klaveren RJ, Bogers AJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 12-23.
- 19.** Björklund B. Tissue polypeptide antigen (TPA): Biology, biochemistry, improved assay methodology, clinical significance in cancer and other conditions, and future outlook. *Antibiot Chemother* 1978; 22: 16-31.
- 20.** Blankenburg F, Hatz R, Nagel D, Ankerst D, Reinmiedl J, Gruber C, Seidel D, Stieber P. Preoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer: external validation of a prognostic score. *Tumour Biol* 2008; 29: 272-277.
- 21.** Body JJ, Sculier JP, Raymakers N, Paesmans M, Ravez P, Libert P. Evaluation of squamous cell carcinoma antigen as a new marker for lung cancer. *Cancer* 1990; 65: 1552-1556.
- 22.** Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, Gaisert HA, Harpole DH, Wright CD. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 247-254.

23. Brechot JM, Chevret S, Nataf J, Le Gall C, Fretault J, Rochemaure J, Chastang C. Diagnostic and prognostic value of Cyfra 21-1 compared with other tumour markers in patients with non-small cell lung cancer: a prospective study of 116 patients. *Eur J Cancer* 1997; 33: 385-391.
24. Breiman L, Friedman J, Olshen R, Stone C. (). *Classification and Regression Trees*. Belmont, California: Wadsworth International Group, 1984.
25. Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Survival of 2,991 patients with surgical lung cancer. The denominator effect in survival. *Chest* 2005; 128: 2274-2281.
26. Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Clinical tumour size and prognosis in lung cancer. *Eur Respir J* 1999; 14: 812-816.
27. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002; 122: 1037-1057.
28. Brundage MC, Mackillop WJ. Lung cancer. En: Gospodarowicz MK, *Prognostic factors in Cancer*. 2nd edn. New York, NY: Ed. Wiley-Liss, 2001: 351-369.
29. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18: 187-201.
30. Buccheri G, Ferrigno D. Identifying patients at risk of early postoperative recurrence of lung cancer: a new use of the old CEA test. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 973-980.
31. Buccheri G, Torchio P, Ferrigno D. Clinical equivalence of two cytokeratin markers in non-small cell lung cancer: a study of tissue polypeptide antigen and cytokeratin 19 fragments. *Chest* 2003; 124: 622-632.
32. Buccheri G, Ferrigno D. Lung tumour markers in oncology practice: a study of TPA and CA125. *Br J Cancer* 2002; 87: 1112-1118.
33. Buccheri G, Ferrigno D. Serum biomarkers facilitate the recognition of early-stage cancer and may guide the selection of surgical candidates: a study of carcinoembryonic antigen and tissue polypeptide antigen in patients with operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 891-899.
34. Buccheri G, Ferrigno D. Lung tumor markers of cytokeratin origin: an overview. *Lung Cancer* 2001; 34 Suppl 2:S65-69.
35. Buccheri G, Ferrigno D. Prognosis value of stage grouping and TNM descriptors in

lung cancer. Chest 2000; 117: 1247-1255.

36. Buccheri G, Ferrigno D. The tissue polypeptide antigen serum test in the preoperative evaluation of non-small cell lung cancer. Diagnosis yield and comparison with conventional staging methods. Chest 1995; 107: 471-476.
37. Buccheri G, Ferrigno D. Monitoring lung cancer with tissue polypeptide antigen: an ancillary, profitable serum test to evaluate treatment response and posttreatment disease status. Lung Cancer 1995; 13: 155-168.
38. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors in lung cancer: tables and comments. Eur Respir J 1994; 1350-1364.
39. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic value of the tissue polypeptide antigen in lung cancer. Chest 1992; 101: 1287-1292.
40. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlo III. Ministerio de Ciencia e Innovación.

http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epidemiologia_presentacion.jsp
41. Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival of patients with true pathologic stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2009; 88: 917-922.
42. Coate LE, John T, Tsao MS, Shepherd FA. Molecular predictive and prognostic markers in non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol 2009; 10: 1001-1010.
43. Colinet B, Jacot W, Bertrand D, Lacombe S, Bozonnat MC, Daurès JP, Pujol JL, for the oncoLR health network. A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non-small-cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson's index. Br J Cancer 2005; 93: 1098-1105.
44. Cook F, Goldman L. empiric comparison of multivariate analytic techniques: advantages and disadvantages of recursive partitioning analysis. J Chron Dis 1984; 37: 721-731.
45. Crinò L, Weder W, van Meerbeeck J, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5;v103-115.
46. Chakra M, Pujol JL, Lamy PJ, Bozonnat MC, Quantin X, Jacot W, Daurès JP. Circulating serum vascular endothelial growth factor is not a prognostic factor of non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2008; 3: 1119-1126.

47. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-383.
48. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P; International Staging Committee and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 792-801.
49. Chirlaque MD, Salmerón D, Ardanaz E, Galceran J, Martínez R, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ, Mateos A, Torrella A, Capocaccia R, Navarro C. Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Ann Oncol* 2010; 21: iii21-29.
50. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, Yatabe Y, Takeuchi K, Hamada T, Haruta H, Ishikawa Y, Kimura H, Mitsudomi T, Tanio Y, Mano H; ALK Lung Cancer Study Group. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1734-1739.
51. D'Amico TA, Massey M, Herndon JE, Moore MB, Harpole DH. A biologic risk model for stage I lung cancer: immunohistochemical analysis of 408 patients with the use of ten molecular markers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 736-743.
52. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI, Jones DR, McKenna RJ, Landreneau RJ, Rusch VW, Putnam JB Jr. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 662-670.
53. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil P, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, Waller D, Lerut T, Weder W; ESTS. European trends in preoperative and intraoperative nodal staging: ESTS guidelines. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 357-361.
54. Deslauriers J, Gregoire J. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117: 96s-103s.
55. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT, Wilson LD. Details and difficulties regarding the new lung cancer staging system. *Chest* 2010; 137: 1172-1180.
56. Detterbeck F, Puchalski J, Rubinowitz A, Cheng D. Classification of the thoroughness of mediastinal staging of lung cancer. *Chest* 2010; 137: 436-442.
57. Diez M, Torres A, Maestro ML, Ortega MD, Gomez A, Pollan M, Lopez JA, Picardo A,

- Hernando F, Balibrea JL. Prediction of survival and recurrence by serum and cytosolic levels of CEA, CA125 and SCC antigens in resectable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 1248-1254.
58. Doddoli C, D'Journo B, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, Foucault C, Thomas P, Riquet M. Lung cancer invading the chest wall: a plea for en-bloc resection but the need for new treatment strategies. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80: 2032-40.
 59. Dohmoto K, Hojo S, Fujita J, Yang Y, Ueda Y, Bando S et al. The role of caspase 3 in producing cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) in human lung cancer cell lines. *Int J Cancer* 2001; 91: 468-473.
 60. Duque JL, Rami-Porta R, Almaraz A, Castanedo M, Freixinet J, Fernández de Rota A, López Encuentra A; Grupo Cooperativo del Carcinoma Broncogénico SEPAR. Risk factors in bronchogenic carcinoma surgery. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 143-149.
 61. Ebert W, Muley T, Drings P. Does the assessment of serum markers in patients with lung cancer aid in the clinical decision making process? *Anticancer Res* 1996; 16(4B):2161-2168.
 62. Farjah F, Wood DE, Yanez D, Symons RG, Krishnadasan B, Flum DR. Temporal trends in the management of potentially resectable lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:1850-1856.
 63. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine* 1990; 69: 1-33.
 64. Feinstein AR, Wells CK, Walter SD. A comparison of multivariable mathematical methods for predicting survival-I. Introduction, rationale, and general strategy. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 339-347.
 65. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cáncer* 2010;127: 2893-2917.
 66. Fernando HC, Goldstraw P. The accuracy of clinical evaluative intrathoracic staging in lung cancer as assessed by postsurgical pathologic staging. *Cancer* 1990; 65: 2503-2506.
 67. Foa P, Fornier M, Miceli R, Seregini E, Santambrogio L, Nosotti M et al. Tumour markers CEA, NSE, SCC, TPA and CYFRA 21.1 in resectable non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 1999; 19: 3613-3618.
 68. Freixinet JL, Julià-Serdà G, Rodríguez PM, Santana NB, de Castro FR, Fiuza MD, López-Encuentra A; Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish

Society of Pneumology and Thoracic Surgery GCCB-S. Hospital volume: operative morbidity, mortality and survival in thoracotomy for lung cancer. A Spanish multicenter study of 2994 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 20-25.

69. Fry A, Phillips JL, Menck HR. Ten- year survey of lung cancer treatment and survival in hospitals in the United States. *Cancer* 1999; 86: 1867-1876.
70. Fu XL, Zhu XZ, Shi DR, Xiu LZ, Wang LJ, Zhao S, Qian H, Lu HF, Xiang YB, Jiang GL. Study of prognosis predictors for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999; 23: 143-152.
71. Fukai R, Sakao Y, Sakuraba M, Oh S, Shiomi K, Sonobe S, Saitoh Y, Miyamoto H. The prognostic value of carcinoembryonic antigen in T1N1M0 and T2N1M0 non-small cell carcinoma of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 440-444.
72. Fukui T, Katayama T, Ito S, Abe T, Hatooka S, Mitsudomi T. Clinicopathological features of small-sized non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node metastasis. *Lung Cancer* 2009; 66: 309-313.
73. Fuwa N, Mitsudomi T, Daimon T, Yatabe Y, Shinoda M, Hatooka S, Mori S, Fukui T, Inaba Y. Factors involved in lymph node metastasis in clinical stage I non-small cell lung cancer- From studies of 604 surgical cases. *Lung Cancer* 2007; 57: 311-316.
74. Gail MH, Eagan RT, Feld R, Ginsberg R, Goodell B, Hill L, Holmes EC, Lukeman JM, Mountain CF, Oldham RK, Pearson FG, Wright PW, Lake WH and the Lung Cancer Study Group. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group. *Cancer* 1984; 54: 1802-1813.
75. Gajra A, Newman N, Gamble GP, Abraham NZ, Kohman LJ, Graziano SL. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1029-1034.
76. García Luján R, Conde Gallego E, López Ríos F, Martín De Nicolás JL, Sánchez Céspedes M, García Quero C, López Encuentra A. Prognostic value study of lung cancer molecular markers. *Med Clin (Barc)* 2009; 132: 529-536.
77. Gaspar MJ, Diez M, Rodriguez A, Ratia T, Martin DA, Galvan M et al. Clinical value of CEA and CA125 regarding relapse and metastasis in resectable non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2003; 23: 3427-3432.
78. Ginsberg RJ, Rubinstein LV, for the Lung Cancer Study Group. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-623.

79. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965; 122: 467-481.
80. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 706-714. Erratum in: *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 985.
81. Gómez de la Cámara A, López Encuentra A, Ferrando P and Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Society (GCCB-S). Heterogeneity of prognostic profiles in non-small lung cancer: too many variables but a few relevant. *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 907-914.
82. Gómez de Terreros Caro FJ, Álvarez-Sala Walter R. Marcadores tumorales en el cáncer de pulmón. *Rev Patol Respir* 2002; 5: 53-55.
83. Gould PM, Bonner JA, Sawyer TE, Deschamps C, Lange CM, Li H. Patterns of failure and overall survival in patients with completely resected T3 N0 M0 non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:91-95.
84. Goya T, Asamura H, Yoshimura H, Kato H, Shimokata K, Tshuchiya R, Sohara Y, Miya T, Miyaoka E. Prognosis of 6644 resected non-small lung cancers in Japan: A Japanese lung cancer registry study. *Lung Cancer* 2005; 50: 227-234.
85. Grupo Cooperativo del Carcinoma Broncogénico SEPAR (GCCB-S). Tumor staging and classification in lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 29: 79-83.
86. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de SEPAR (GCCB-S). Estadificación ganglionar intraoperatoria en la cirugía del carcinoma broncogénico. Documento de consenso. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 495-503.
87. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de SEPAR (GCCB-S). Control de calidad en un registro multiinstitucional de carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1996; 32(suppl 2): 70.
88. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de SEPAR (GCCB-S). Cirugía del carcinoma broncogénico en España. Estudio descriptivo. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 303-309.
89. Grupo Cooperativo Médico-Quirúrgico del Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario 12 de Octubre. Carcinoma broncogénico: algoritmo diagnóstico-terapéutico. Disponible en: <http://www.mbeneumología.org/mbe/pautas.aspx>.

90. Hanagiri T, Sugaya M, Takenaka M, Oka S, Baba T, Shigematsu Y, Nagata Y, Shimokawa H, Uramoto H, Takenoyama M, Yasumoto K, Tanaka F. Preoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011; 11 [Epub ahead of print].
91. Hatzakis KD, Froudarakis ME, Bouros D, Tzanakis N, Karkavitsas N, Siafakas NM. Prognostic value of serum tumor markers in patients with lung cancer. *Respiration* 2002; 69: 25-29.
92. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1367-1380.
93. Hernández JR. Importancia y significado de los marcadores tumorales en Neumología. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 485-487.
94. Higashi K, Sakuma T, Ito K, Niho S, Ueda Y, Kobayashi T, Sekiguchi R, Takahashi T, Kato T, Tonami H. Combined evaluation of preoperative FDG uptake on PET, ground-glass opacity area on CT, and serum CEA level: identification of both low and high risk of recurrence in patients with resected T1 lung adenocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 373-381.
95. Hirashima T, Takada M, Komiya T, Nitta T, Masashi K, Masuda N et al. Prognostic significance of CYFRA 21-1 in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 1998; 18: 4713-4716.
96. Ho YJ, Hsieh JF, Tasi SC, Lee JK, Kao CH. Tissue polypeptide specific antigen and squamous cell carcinoma antigen for early prediction of recurrence in lung squamous cell carcinoma. *Lung* 2000; 178: 75-80.
97. Hotta K, Segawa Y, Takigawa N, Kishino D, Saeki H, Nakata M et al. Evaluation of the relationship between serum carcinoembryonic antigen level and treatment outcome in surgically resected clinical-stage I patients with non-small-cell lung cancer. *Anticancer Res* 2000; 20: 2177-2180.
98. Hsu W-H, Huang C-S, Hsu H-S, Huang W-J, Lee H-C, Huang B-S, Huang M-H. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level is a prognostic factor in women with early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 419-424.
99. Icard P, Regnard JF, Essomba A, Panebianco V, Magdeleinat P, Levasseur P. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in resected primary lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 811-814.
100. International Agency for Research on Cancer. WHO. GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide. <http://globocan.iarc.fr>

- 101.** Izarzugaza MI, Ardanaz E, Chirlaque MD, Font C, Ameijide A, Linares C; Lung Cancer Working Group. Tobacco-related tumours of the lung, bladder and larynx: changes in Spain. *Ann Oncol* 2010; 21: iii52-60.
- 102.** Izbicki JR, Passlick B, Pantel K. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer. Results of a prospective randomized trial. *Ann Surg* 1998; 1: 138-144.
- 103.** Izbicki JR, Passlick B, Karg O. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 209-214.
- 104.** Jaques G, Bepler G, Holle R, Wolf M, Hannich T, Gropp C. Prognostic value of pretreatment carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, and creatine kinase-BB levels in sera of patients with small cell lung cancer. *Cancer* 1988; 62: 125-134.
- 105.** Jemal A, Ward E, Thun M. Declining death rates reflect progress against cancer. *PLoS One* 2010; 5:e9584.
- 106.** Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61: 69-90.
- 107.** Jett JR, Schild SE, Robert L. Keith RL, Kesler KA. Practice Guidelines (2nd Edition) Stage IIIB: ACCP Evidence-Based Clinical Treatment of Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2007; 132: 266-276.
- 108.** Johnson DH, Rusch VW, Turrisi AT. Scalpels, beams, drugs and dreams: challenges of stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *JNCI* 2007; 99: 415-418.
- 109.** Kagohashi K, Satoh H, Kurishima K, Kadono K, Ishikawa H, Ohtsuka M, Sekizawa K. Squamous cell carcinoma antigen in lung cancer and nonmalignant respiratory diseases. *Lung* 2008; 186: 323-326.
- 110.** Kaminska J, Kowalska M, Kotowicz B, Fuksiewicz M, Glogowski M, Wojcik E, Chechlinska M, Steffen J. Pretreatment serum levels of cytokines and cytokine receptors in patients with non-small cell lung cancer, and correlations with clinicopathological features and prognosis. *Oncology* 2006; 70: 115-125.
- 111.** Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
- 112.** Kashiwabara K, Nakamura H, Esaki T. Prognosis in bronchogenic squamous cell carcinoma groups divided according to serum squamous cell carcinoma-related

antigen and cytokeratin 19 fragment levels. Clin Chim Acta 2000; 294: 105-113.

- 113.** Kashiwabara K, Nakamura H, Esaki T. Serum cytokeratin 19 fragment levels in non-small cell lung cancer patients according to T factor in the TNM classification. Clin Chim Acta 1999; 288: 153-159.
- 114.** Kashiwabara K, Nakamura H, Kiguchi T, Yagyu H, Kishi K, Wei BI. Correlation between serum cytokeratin 19 fragment and tissue polypeptide antigen levels in patients with non-small cell lung cancer. Clin Chim Acta 1997; 266: 149-155.
- 115.** Kasimir-Bauer S, Schleucher N, Weber R, Neumann R, Seeber S. Evaluation of different markers in non-small cell lung cancer: prognostic value of clinical staging, tumour cell detection and tumour marker analysis for tumour progression and overall survival. Oncol Rep 2003; 10: 475-482.
- 116.** Kates M, Swanson S, Wisnivesky JP. Survival following lobectomy and limited resection for the treatment of stage I non-small cell lung cancer ≤ 1 cm in size: a review of SEER data. Chest 2011; 139 : 491-496.
- 117.** Kawachi R, Nakazato Y, Takei H, Koshi-ishi Y, Goya T. Clinical significance of preoperative carcinoembryonic antigen level for clinical stage I non-small cell lung cancer: can preoperative carcinoembryonic antigen level predict pathological stage? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009; 9: 199-202.
- 118.** Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, Schymura MJ, Ries LA, Ehemann C, Jemal A, Anderson RN, Ajani UA, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 714-736.
- 119.** Krebs MG, Sloane R, Priest L, Lancashire L, Hou JM, Greystoke A, Ward TH, Ferraldeschi R, Hughes A, Clack G, Ranson M, Dive C, Blackhall FH. Evaluation and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2011; 29: 1556-1563.
- 120.** Kulpa J, Wojcik E, Reinfuss M, Kolodziejewski L. Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients. Clin Chem 2002; 48: 1931-1937.
- 121.** Lababede O , Meziane MA , Rice T . Seventh edition of the cancer staging manual and stage grouping of lung cancer: quick reference chart and diagrams. Chest 2011; 139: 183-189.
- 122.** Lai RS, Hsu HK, Lu JY, Ger LP, Lai NS. CYFRA 21-1 enzyme-linked immunosorbent assay. Evaluation as a tumor marker in non-small cell lung cancer. Chest 1996; 109:

995-1000.

- 123.** Linder S. Cytokeratin markers come of age. *Tumor Biol* 2007; 28: 189-195.
- 124.** Long WJ, Griffith Selker JL HP, D'Agostino RB. A comparison of logistic regression to decision-tree induction in a medical domain. *Comput Biomed Res* 1993; 26: 74-97.
- 125.** López-Encuentra A, López-Ríos F, Conde E, García-Luján R, Suárez-Gauthier A, Mañes N, Renedo G, Duque-Medina JL, García-Lagarto E, Rami-Porta R, González-Pont G, Astudillo-Pombo J, Maté-Sanz JL, Freixinet J, Romero-Saavedra T, Sánchez-Céspedes M, Gómez de la Cámara A; Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Composite anatomical-clinical-molecular prognostic model in nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 2011; 37: 136-142.
- 126.** López-Encuentra A, Gómez de la Cámara A, Rami-Porta R, Duque-Medina JL, de Nicolás JL, Sayas J; Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Previous tumour as a prognostic factor in stage I non-small cell lung cancer. *Thorax* 2007; 62: 386-390.
- 127.** López-Encuentra A, García-Luján R, Rivas JJ, Rodríguez-Rodríguez J, Torres-Lanza J, Varela-Simo G and the Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Comparison between clinical and pathological staging in 2,994 cases of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 974-979.
- 128.** López-Encuentra A, Pozo-Rodríguez F, Martín-Escribano P, Martín de Nicolás JL, Díaz de Atauri MJ, Palomera J, Marrón C. Surgical lung cancer. Risk operative analysis. *Lung Cáncer* 2004; 44: 327-337.
- 129.** López Encuentra A, Gómez de la Cámara A, Varela de Ugarte A, Manes N, Llobregat N, y GCCB-S. El "fenómeno Will-Rogers". Migración de estadios en carcinoma broncogénico, tras aplicar criterios de certeza clasificatoria. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 166-171.
- 130.** López-Encuentra A, Duque-Medina JL, Ramí-Porta R, Gómez de la Cámara A, Ferrando P, for the Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Staging in lung cáncer: is 3 cm a prognostic threshold in pathologic stage I non-small cell lung cancer? A multicenter study of 1,020 patients. *Chest* 2002; 121: 1515-1520.
- 131.** López Encuentra A, Gómez de la Cámara A, for the Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Society (GCCB-S). Validation of a central review board of staging prior to surgery for non-

small-cell lung cancer- impact on prognosis: a multicenter study. *Respiration* 2002; 69: 16-24.

- 132.** López Encuentra A, Bulzebruck H, Feinstein AR, Motta G, Mountain CF, Naruke T, Sánchez JM, Tsuchiya R, Wittekind C. Tumour staging and classification in lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 29: 79-83.
- 133.** López Encuentra A and the Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Society (GCCB-S). Criteria of functional and oncological operability in surgery for lung cancer. A multicenter study. *Lung Cancer* 1998; 20: 161-168.
- 134.** López Encuentra A, Martín de Nicolás JL, Casado López M, de Miguel Poch E, Marrón Fernández MC y GCCBs. Demoras en el diagnóstico y en el tratamiento quirúrgico del Carcinoma Broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 123-126.
- 135.** Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K. Poor Prognostic Factors in Patients With Stage IB Non-small Cell Lung Cancer According to the Seventh Edition TNM Classification. *Chest* 2011; 139: 855-861.
- 136.** Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Cirugía para el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio temprano (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>).
- 137.** Martini N, Burt ME, Bains MS, McCormack PM, Rusch VW, Ginsberg RJ. Survival after resection in stage II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 460-466.
- 138.** Matsuguma H, Nakahara R, Igarashi S, Ishikawa Y, Suzuki H, Miyazawa N, Honjo S, Yokoi K. Pathologic stage I non-small cell lung cancer with high levels of preoperative serum carcinoembryonic antigen: clinicopathologic characteristics and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 135: 44-49.
- 139.** Matsuoka K, Sumitomo S, Nakashima N, Nakajima D, Misaki N. Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 435-439.
- 140.** McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, and Clark for the Statistics Subcommittee of the NCI-EORTC Working Group on Cancer Diagnostics. Reporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK). *Br J Cancer* 2005; 93: 387- 391.
- 141.** Mery CM, Pappas AN, Bueno R, Colson YL, Linden P, Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT.

Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest* 2005; 128: 237-245.

- 142.** Mitchell H, Katz. Multivariable analysis: a primer for readers of medical research. *Ann Intern Med* 2003; 138: 644-650.
- 143.** Mizuguchi S, Nishiyama N, Iwata T, Nishida T, Izumi N, Tsukioka T, Inoue K, Kameyama M, Suehiro S. Clinical value of serum cytokeratin 19 fragment and sialyl-Lewis X in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 216-222.
- 144.** Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 584-594.
- 145.** Molina R, Filella X, Auge JM, Fuentes R, Bover I, Rifa J et al. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors. *Tumour Biol* 2003; 24: 209-218.
- 146.** Moro D, Villemain D, Vuillez J P, Delord A, Brambilla C. CEA, CYFRA 21-1 and SCC in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995; 13: 169-76.
- 147.** Mountain CF. Revision in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
- 148.** Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111: 1718-1723.
- 149.** Muley T, Fetz T-H, Dienemann H, Hoffmann H, Herth F J.F., Meister M, Ebert W. Tumor volume and tumor marker index based on CYFRA 21-1 and CEA are strong prognostic factors in operated early stage NSCLC. *Lung Cancer* 2008; 60: 408-415.
- 150.** Muley T, Dienemann H, Ebert W. CYFRA 21-1 and CEA are independent prognostic factors in 153 operated stage I NSCLC patients. *Anticancer Res* 2004; 24: 1953-1956.
- 151.** Muley T, Dienemann H, Ebert W. Increased CYFRA 21-1 and CEA levels are negative predictors of outcome in p-stage I NSCLC. *Anticancer Res* 2003; 23: 4085-4093.
- 152.** Naito Y, Goto K, Nagai K, Ishii G, Nishimura M, Yoshida J, Hishida T, Nishiwaki Y. Vascular invasion is a strong prognostic factor after complete resection of node-negative non-small cell lung cancer. *Chest* 2010; 138: 1411-1417.
- 153.** Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. Prognosis and survival after resection

for bronchogenic carcinoma based on 1997 TNM-staging clasification: the japanese experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1759-1764.

- 154.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™Non-Small Cell Lung Cancer V.3.2011. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf.
- 155.** Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL Walsh GL, Roth JA, Mountain CF. Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 466-472.
- 156.** Nieder C, Andratschke N, Jeremic B, Molls M. Comparison of serum growth factors and tumor markers as prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2003; 23: 5117-5123.
- 157.** Niklinski J, Furman M, Burzykowski T, Chyczewski L, Laudanski J, Chyczewska E et al. Preoperative CYFRA 21-1 level as a prognostic indicator in resected primary squamous cell lung cancer. *Br J Cancer* 1996; 74: 956-960.
- 158.** Niklinski J, Burzykowski T, Niklinska W, Laudanski J, Chyczewski L, Rapellino M et al. Preoperative CYFRA 21-1 level as a prognostic indicator in resected nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 1998; 12: 1424-1428.
- 159.** Niklinski J, Furman M, Rapellino M, Chyczewski L, Laudanski J, Oliaro A et al. CYFRA 21-1 determination in patients with non-small cell lung cancer: clinical utility for the detection of recurrences. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1995; 36: 501-504.
- 160.** Nisman B, Amir G, Lafair J, Heching N, Lyass O, Peretz T, Barak V. Prognostic value of CYFRA 21-1, TPS and CEA in different histologic types of non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 1999; 19: 3549-3552.
- 161.** Nisman B, Lafair J, Heching N, Lyass O, Baras M, Peretz T, Barak V. Evaluation of tissue polypeptide specific antigen, CYFRA 21-1, and carcinoembryonic antigen in non-small cell lung carcinoma: does the combined use of cytokeratin markers give any additional information? *Cancer* 1998; 82:1850-1859.
- 162.** Nonaka M, Kataoka D, Yamamoto S, Bito A, Matsuoka J, Kawada T, Takaba T. Pre- and post-operative serum carcinoembryonic antigen in primary lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 10: 281-284.
- 163.** Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Yuki T, Nakagawa A, Tsubota N. Effect of histologic type and smoking status on interpretation of serum carcinoembryonic antigen value in non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1004-1010.
- 164.** Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Yuki T, Nakagawa A et al. Prognostic

significance of perioperative serum carcinoembryonic antigen in non-small cell lung cancer: analysis of 1,000 consecutive resections for clinical stage I disease. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 216-221.

165. Okada M, Sakamoto T, Nishio W, Uchino K, Tsubota N. Characteristics and prognosis of patients after resection of nonsmall cell lung carcinoma measuring 2 cm or less in greatest dimension. *Cancer* 2003; 98: 535-541.
166. Olaussen KA, Dunant A, Fouret PI. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 983–991.
167. Olsen AH, Parkin DM, Sasieni P. Cancer mortality in the United Kingdom: projections to the year 2025. *Br J Cancer* 2008; 99: 1549-1554.
168. Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Prognostic significance of the non-size-based AJCC T2 descriptors: visceral pleura invasion, hilar atelectasis, or obstructive pneumonitis in stage IB non-small cell lung cancer is dependent on tumor size. *Chest* 2008; 133: 662-669.
169. Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Low socioeconomic status is a poor prognostic factor for survival in stage I nonsmall cell lung cancer and is independent of surgical treatment, race, and marital status. *Cancer* 2008; 112: 2011-2020.
170. Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients : a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from 1989 to 2003. *Cancer* 2007; 110: 1532-1541.
171. Padilla J, Calvo V, Peñalver JC, Jordá C, Escrivá J, Cerón J, García Zarza A, Pastor J, Blasco E. Carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas T2N1M0. Cirugía y factores pronósticos. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 430-433.
172. Padilla J, Peñalver JC, Calvo V, García Zarza A, Pastor J, Blasco E, París F. Modelo de riesgo de mortalidad en el carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas en estadio I. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 287-291.
173. Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, Garcia C, Hossein-Foucher C, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Roelandts M, Scherpereel A, Terrones Munoz V, Sculier JP; European Lung Cancer Working Party, and on behalf of the IASLC Lung Cancer Staging Project. Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: update of a systematic review and meta-

analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 612-619.

- 174.** Palacios J. Factores pronósticos diferentes del TNM. *Rev Patol Respir* 2000; 3 (sup 1): 32-34.
- 175.** Pastor A, Menendez R, Cremades MJ, Pastor V, Llopis R, Aznar J. Diagnostic value of SCC, CEA and CYFRA 21.1 in lung cancer: a Bayesian analysis. *Eur Respir J* 1997; 10: 603-609.
- 176.** Pelletier MP, Edwardes MD, Michel RP, Halwani F, Morin JE. Prognostic markers in resectable non-small cell lung cancer: a multivariate analysis. *Can J Surg* 2001; 44:180-188.
- 177.** Pfannschmidt J, Muley T, Bülzebruck H, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic assessment after surgical resection for non-small cell lung cancer: experiences in 2083 patients. *Lung Cancer* 2007; 55: 371-377.
- 178.** Pfister DG, Wells CK, Chan CK, Feinstein AR. Classifying clinical severity to help solve problems of stage migration in nonconcurrent comparisons of lung cancer therapy. *Cancer Res* 1990; 50: 4664-4669.
- 179.** Poleri C, Morero JL, Nieva B, Vazquez MF, Rodriguez C, de Titto E, Rosenberg M. Risk of recurrence in patients with surgically resected stage I non-small cell lung carcinoma: histopathologic and immunohistochemical analysis. *Chest* 2003; 123:1858-1867.
- 180.** Pollan M, Varela G, Torres A, de la TM, Ludena MD, Ortega MD et al. Clinical value of p53, c-erbB-2, CEA and CA125 regarding relapse, metastasis and death in resectable non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2003; 107: 781-790.
- 181.** Pujol JL, Molinier O, Ebert W, Daures JP, Barlesi F, Buccheri G et al. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. *Br J Cancer* 2004; 90: 2097-2105.
- 182.** Pujol JL, Boher JM, Grenier J, Quantin X. Cyfra 21-1, neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: prospective study in 621 patients. *Lung Cancer* 2001; 31: 221-231.
- 183.** Pujol JL, Grenier J, Boher JM, Quantin X, Parrat E, Daures JP. Nouvelles données sur les marqueurs sériques des cancers bronchiques. *Rev Mal Respir* 2000; 17: 389-398.

- 184.** Pujol JL, Grenier J, Parrat E, Lehmann M, Lafontaine T, Quantin X et al. Cytokeratins as serum markers in lung cancer: a comparison of CYFRA 21-1 and TPS. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 725-733.
- 185.** Pujol JL, Grenier J, Daures JP, Daver A, Pujol H, Michel FB. Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 61-66.
- 186.** Quoix E, Moreau L. Les variables déterminantes du pronostic des cancers bronchiques. *Rev Mal Respir* 2000; 17: 399-410.
- 187.** Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P. The new tumor, node, and metastasis staging system. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32: 44-51.
- 188.** Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, Tsuboi M, Vallières E, Goldstraw P; International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 593-602.
- 189.** Ramí-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P, for the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005; 49: 25-33.
- 190.** Reynolds C, Obasaju C, Schell MJ, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5808–5815.
- 191.** Rivera C, Falcoz PE, Bernard A, Thomas P, Dahan M. Surgical management and outcomes of elderly patients with early stage of non-small cell lung cancer: a nested case-control study. *Chest* 2011 Mar 24. [Epub ahead of print].
- 192.** Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, Stevens CW; American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 243S-265S.
- 193.** Rostad H, Naalsund A, Strand T-E, Jacobsen R, Talleraas O, Norstein J. Results of pulmonary resection for lung cancer in Norway, patients older than 70 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 325-328.
- 194.** Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable)

(Cochrane Review). In: The Cochrane Library, issue 4, 2003. Oxford : Update Software.

- 195.** Rubins JB, Dunitz J, Rubins HB, Maddaus MA, Niewoehner DE. Serum carcinoembryonic antigen as an adjunct to preoperative staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116:412-416.
- 196.** Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P; Members of IASLC Staging Committee. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009 May;4: 568-77.
- 197.** Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im J-G, Tsuboi M, Tsuchiya R, Vansteenkiste J, en nombre del Comité Internacional de Estadificación, de Cancer Research and Biostatistics, de los Observadores del Comité y de las instituciones participantes. Proyecto de estadificación de los carcinomas broncopulmonares de la IASLC: propuestas para la revisión de los descriptores N en la próxima (séptima) edición de la clasificación TNM de los carcinomas broncopulmonares. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 603-612.
- 198.** Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, Johnson DH, Shulman L, Shepherd F, Deschamps C, Livingston RB, Gandara D. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007; 25: 313-318.
- 199.** Sadoff L. The usefulness of carcinoembryonic antigen testing in the overall management of patients with non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1998; 21:284-286.
- 200.** Sakao Y, Nakazono T, Sakuragi T, Natsuaki M, Itoh T. Predictive factors for survival in surgically resected clinical IA peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1157-1161.
- 201.** Sakao Y, Sakuragi T, Natsuaki M, Itoh T. Clinicopathological analysis of prognostic factors in clinical IA peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1113-1117.
- 202.** Salgia R, Harpole D, Herndon JE, Pisick E, Elias A, Skarin AT. Role of serum tumor markers CA 125 and CEA in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2001; 21: 1241-1246.
- 203.** Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martinez C;

CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol* 2010; 21: iii30-36.

- 204. Sánchez de Cos J, Disdier C, Corral J, Riesco JA, Sojo MA, Masa JF. Supervivencia global a largo plazo en el cáncer de pulmón. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 268-274.
- 205. Sánchez de Cos Escuín J, Hernández Hernández J. Marcadores tumorales y cáncer de pulmón. ¿Qué hay de nuevo?. *Arch Bronconeumol* 2004; 40 (supl 6): 35-40.
- 206. Sánchez DC, Masa F, de la Cruz JL, Disdier C, Vergara C. Squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) in the diagnosis and prognosis of lung cancer. *Chest* 1994; 105: 773-776.
- 207. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R; the EURO CARE Working Group. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *European Journal of Cancer* 2009 ,45: 931-991.
- 208. SAS 9.3 Institute Inc. SAS/STAT® software package (Cary, North Carolina).
- 209. Satoh H, Ishikawa H, Ohtsuka M, Sekizawa K. Cut-off levels of CYFRA21-1 to differentiate between metastatic and non-metastatic NSCLC. *Lung Cancer* 2005; 48: 151-152.
- 210. Sawabata N, Hirano H, Inoue M, Okumura Y, Asada H, Takeda S et al. Immunohistochemical analysis of resected clinical stage I pulmonary adenocarcinomas with high preoperative levels of serum carcinoembryonic antigen. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 203-207.
- 211. Sawabata N, Ohta M, Takeda S, Hirano H, Okumura Y, Asada H. Serum carcinoembryonic antigen level in surgically resected clinical stage I patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 174-179.
- 212. Scott A, Salgia R. Biomarkers in lung cancer: from early detection to novel therapeutics and decision making. *Biomark Med* 2008; 2: 577-586.
- 213. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K; American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 234S-242S.
- 214. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P; International Staging Committee and Participating Institutions. The impact of additional

prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 457-466.

215. Shen KR, Meyers BF, Larnier JM, Jones DR. Special Treatment Issues in Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132: 290-305.
216. Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, Nishimura M, Ishii G, Morishita Y, Nishiwaki Y. Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 160-165.
217. Simon GR, Sharma S, Cantor A. ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2005; 127: 978–983.
218. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990;323:561–565.
219. Société de Pneumologie de Langue Française: Recomendations concernant l'utilisation des marqueurs tumoraux sériques dans la prise en charge des cancers bronchiques primitifs. *Rev Mal Respir* 1997; 14:3S5-3S39.
220. Solan MJ, Werner-Wasik M. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2003; 21:64-73.
221. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350; 379-392.
222. Splinter TAW. Serum tumour markers and management of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995; 13: 177-179.
223. Staging Handbook in Thoracic Oncology. International Association for the Study of Lung Cancer. Editorial Rx-Press. Florida. EEUU. 2009. ISBN: 979-0-9799274-2-3.
224. Stieber P, Hasholzner U, Bodenmuller H, Nagel D, Sunder-Plassmann L, Dienemann H. CYFRA 21-1. A new marker in lung cancer. *Cancer* 1993; 72(3):707-713.
225. Strauss GM. Prognostic markers in resectable non-small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1997; 11(3):409-434.
226. Strauss GM, Kwiatkowski DJ, Harpole DH, Lynch TJ, Skarin AT, Sugarbaker DJ. Molecular and pathologic markers in stage I non-small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1265-1279.
227. Subramanian J, Simon R. Gene expression-based prognostic signatures in lung

cancer: ready for clinical use?. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 464-474.

- 228.** Sun SS, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Kao CH. Tissue polypeptide-specific antigen and carcinoembryonic antigen for early prediction of recurrence in lung adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 605-608.
- 229.** Sun SS, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Lee JK, Kao CH. Cytokeratin fragment 19 and squamous cell carcinoma antigen for early prediction of recurrence of squamous cell lung carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 241-243.
- 230.** Suzuki H, Ishikawa S, Satoh H, Ishikawa H, Sakai M, Yamamoto T, Onizuka M, Sakakibara Y. Preoperative CYFRA 21-1 levels as a prognostic factor in c-stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 648-652.
- 231.** Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Moriyama E, Nishimura M, Takahashi K et al. Prognostic factors in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 927-932.
- 232.** Takahashi H, Kurishima K, Ishikawa H, Kagohashi K, Kawaguchi M, Satoh H. Optimal cutoff points of CYFRA21-1 for survival prediction in non-small cell lung cancer patients based on running statistical analysis. *Anticancer Res* 2010; 30: 3833-3837.
- 233.** Takamochi K, Yoshida J, Nishimura M, Yokose T, Sasaki S, Nishiwaki Y et al. Prognosis and histologic features of small pulmonary adenocarcinoma based on serum carcinoembryonic antigen level and computed tomographic findings. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 877-883.
- 234.** Takamochi K, Nagai K, Suzuki K, Yoshida J, Ohde Y, Nishiwaki Y. Clinical predictors of N2 disease in non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117: 1577-1582.
- 235.** Takeuchi S, Nonaka M, Kadokura M, Takaba T. Prognostic significance of serum squamous cell carcinoma antigen in surgically treated lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 9: 98-104.
- 236.** Thomas P, Doddoli C, Thirion X, Ghez O, Payan-Defais MJ, Giudicelli R. Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A pragmatic approach to prognosis after complete resection. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1065-1670.
- 237.** Tomita M, Matsuzaki Y, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T. Relationship between serum carcinoembryonic antigen level and T status in non-small cell lung cancer . *Anticancer Res.* 2006; 26: 3845-3848.
- 238.** Tomita M, Matsuzaki Y, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T. Serum carcinoembryonic antigen level in pN1 non-small cell lung cancer patients.

Anticancer Res 2005; 25: 3601-3605.

- 239.** Tomita M, Matsuzaki Y, Edagawa M, Shimizu T, Hara M, Onitsuka T. Prognostic significance of preoperative serum carcinoembryonic antigen level in lung adenocarcinoma but not squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 10: 76-80
- 240.** Trape J, Buxo J, Perez dO, Vidal C. Tumor markers as prognostic factors in treated non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2003; 23: 4277-4281.
- 241.** Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 244-285.
- 242.** Travis WD, World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. International Academy of Pathology & International Association for the Study of Lung Cancer. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press; 2004.
- 243.** Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5240–5247.
- 244.** Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC. Erlotinib in lung cancer—molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353: 133–144.
- 245.** UICC International Union Against Cancer. Lung tumors. Sobin LH, Wittekind CH, eds. TNM classification of malignant tumors. Fifth edition. New York: Wiley-Liss, 1997: 91-97.
- 246.** UICC. Prognostic factors in cancer. Hermanek P, Gospodarowich MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (edit). Berlin : Springer-Verlag, 1995.
- 247.** Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 1997; 336: 309-315.

248. Van der GA, Kok TC, Kho GS, Blijenberg BG, Splinter TA. Disease monitoring by the tumour markers cyfra 21.1 and TPA in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1790-1793.
249. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, Tjan-Heijnen VC, Biesma B, Debruyne C, van Zandwijk N, Splinter TA, Giaccone G; European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99: 442-450.
250. Van Rens MTM, Brutel de la Rivière A, Elbers HRJ, Van den Bosch JMM. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest* 2000; 117: 374-379.
251. Varela-Simó G, Barberà-Mir JA, Cordovilla-Pérez R, Duque-Medina JL, López-Encuentra A, Puente-Maestu L; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Normativa sobre valoración del riesgo quirúrgico en el carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 686-697.
252. Vassilakopoulos T, Troupis T, Sotiropoulou C, Zacharatos P, Katsaounou P, Parthenis D, Noussia O, Troupis G, Papiris S, Kittas C, Roussos C, Zakythinos S, Gorgulis V. Diagnostic and prognostic significance of squamous cell carcinoma antigen in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 32: 137-144.
253. Veronesi G, Pelosi G, Sonzogni A, Leon MA, D'Aiuto M, Gasparri R, De Braud F, De Pas T, Sandra M, Spaggiari L. Tumor CEA as predictor of better outcome in squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2005, 48: 233-240.
254. Vielh P, Spano JP, Grenier J, Le Chevalier T, Soria JC. Molecular prognostic factors in resectable non-small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 53: 193-197.
255. Vilmar AC, Sorensen JB. Customising chemotherapy in advanced nonsmall cell lung cancer: daily practice and perspectives. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 45-52.
256. Wasson J, Sox HC, Neff RK, Goldman L. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. *N Engl J Med* 1985; 313: 793-799.
257. Watanabe S, Asamura H, Suzuki K, Tsuchiya R. Problems in diagnosis and surgical management of clinical N1 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1682-1685.
258. Watine J, Charet JC. [Are the ATS (American Thoracic Society) and the ERS (European Respiratory Society) correct in not recommending routine tumour

marker assays for screening, staging, or evaluation of non-small cell lung cancer?]. *Rev Mal Respir* 1999; 16: 139-149.

259. Wieskopf B, Demangeat C, Purohit A, Stenger R, Gries P, Kreisman H, Quoix E. Cyfra 21-1 as a biologic marker of non-small cell lung cancer. *Chest* 1995; 108: 163-169.
260. Wigle DA, Keshavjee S, Ginsberg RJ. Cáncer de pulmón: tratamiento quirúrgico. En: Saunders, ed. *Sabiston & Spencer Surgery of the Chest*, 2005: 566-695 .
261. Win T, Sharples L, Groves AM, Ritchie AJ, Wells FC, Laroche CM. Predicting survival in potentially curable lung cancer patients. *Lung* 2008; 186: 97-102.
262. Yamazaki K, Yoshino I, Yohena T, Kameyama T, Tagawa T, Kawano D, Oba T, Koso H, Yoshihiko M. Clinically predictive factors of pathologic upstaging in patients with peripherally located clinical stage IA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 55: 365-369.
263. Zeinmuth N, Brandt B, Semik M, Kunze WP, Achatzy R, Scheld HH, Broermann P, Berdel WE, Macha HN, Thomas M. Prognostic impact of Cyfra21-1 and other serum markers in completely resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36: 265-270.
264. Zheng Z, Chen T, Li X, et al. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 800–808.
265. Zubrod CG, Scheiderman MA, Frei E, Brindley C, Gold LG, Shnider G. Appraisal of methods for the study of chemotherapy in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J Chron Dis* 1960; 11: 7-33.

ANEXO I

ESTADIFICACIÓN 2010 TNM-ESTADIOS CARCINOMA BRONCOGÉNICO

IASLC – UICC – AJCC

Estadios TNM

Carcinoma oculto	TX N0 M0
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio IA	T1a, b N0 M0
Estadio IB	T2a N0 M0
Estadio IIA	T1a, b N1 M0 T2a N1 M0 T2b N0 M0
Estadio IIB	T2b N1 M0 T3 N0 M0
Estadio IIIA	T1, T2 N2 M0 T3 N1, N2 M0 T4 N0, N1 M0
Estadio IIIB	T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0
Estadio IV	Cualquier T Cualquier N M1a, b

Modificado de STAGING HANDBOOK IN THORACIC ONCOLOGY. International Association for the Study of Lung Cancer. Editorial Rx-Press. Florida. EEUU. 2009. *ISBN: 979-0-9799274-2-3*

ACCESIBLE en <http://www.mbeneumologia/pautaCB> (anexos)

TNM-Estadios 2010 IASLC – UICC – AJCC

TX	Citología positiva solamente
T1	≤3 cm
T1a	≤2 cm
T1b	>2-3 cm
T2	Bronquio principal ≥2 cm de carina, invade pleura visceral, atelectasia parcial.
T2a	>3-5 cm
T2b	>5 cm-7 cm
T3	>7 cm; pared torácica, diafragma, pericardio, pleura mediastínica, bronquio principal <2 cm de carina, atelectasia completa, nódulo/s tumoral/es ipsilobar.
T4	Mediastino, corazón, grandes vasos, carina, tráquea, esófago, vértebra; u otros nódulos tumorales en un diferente lóbulo ipsilateral.
N1	Peribronquial ipsilateral, hiliar ipsilateral
N2	Subcarínico o mediastínico ipsilateral
N3	Mediastínico o hiliar contralateral, escalénicas o supraclaviculares
M1	Metástasis a distancia
M1a	Nódulo/s tumoral/es en lóbulos contralateral/es; nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno.
M1b	Metástasis a distancia

Modificado de STAGING HANDBOOK IN THORACIC ONCOLOGY. International Association for the Study of Lung Cancer. Editorial Rx-Press. Florida. EEUU. 2009. ISBN: 979-0-9799274-2-3

ACCESIBLE en <http://www.mbeneumologia/pautaCB> (anexos)

NOTAS ACLARATORIAS CLASIFICACIÓN TNM-ESTADIOS

CARCINOMA BRONCOGÉNICO 2010

Modificado de STAGING HANDBOOK IN THORACIC ONCOLOGY. International Association for the Study of Lung Cancer. Editorial Rx-Press. Florida. EEUU. 2009. *ISBN: 979-0-9799274-2-3*

ACCESIBLE en <http://www.mbeneumologia/pautaCB> (anexos)

Reglas generales aplicables a cualquier tipo de tumor

- 1- Diagnóstico. Todos los casos deben ser confirmados microscópicamente. Cualquier caso sin confirmación debe ser recogido de forma separada.
- 2- Clasificación clínica: Clasificación pre-tratamiento y se designa como TNM o cTNM. Se basa en toda la evidencia adquirida antes del tratamiento que puede incluir examen físico, imágenes, endoscopia, biopsias, exploración quirúrgica, etc.
- 3- Clasificación patológica (clasificación histopatológica postquirúrgica) se designa como pTNM. La evaluación patológica de las metástasis a distancia (Mp) se basa en el examen microscópico.
- 4- MX. La categoría MX es inapropiada en el examen clínico de metástasis.
- 5- Depósitos satélites. Los depósitos tumorales (satélites) macro o microscópicos en el área de drenaje linfático de un carcinoma primario sin evidencia histológica de ganglio residual en el nódulo pueden representar una extensión discontinua del tumor, una invasión venosa con extensión extravascular o un ganglio totalmente reemplazado por tumor. Si el patólogo considera que el nódulo es un ganglio totalmente reemplazado por tumor debe registrarse como un ganglio positivo y cada uno de estos nódulos debe registrarse separadamente como un ganglio linfático en la clasificación final Np.

Notas aclaratorias Clasificación TNM 2010 Carcinoma Broncogénico

Clasificación T

1- La invasión de pleura visceral se define como una invasión por fuera de la capa elástica incluyendo invasión de la superficie de la pleura visceral. Se recomienda el uso de técnicas de tinción para fibras elásticas cuando este signo no está claro en la histología rutinaria.

2. Un tumor con invasión directa de un lóbulo adyacente atravesando la cisura o por extensión directa en un punto donde la cisura es deficiente debe clasificarse como T2a, a menos que otros criterios asignen una categoría T más alta.

3. La invasión del nervio frénico se clasifica como T3.

4. La parálisis de cuerda vocal por afectación de la rama recurrente del nervio vago, la obstrucción de la vena cava superior o la compresión de la tráquea o del esófago pueden estar relacionados con una extensión directa del tumor primario o por una afectación ganglionar. Si está asociado con una extensión directa del tumor primario se clasifica como T4. Si el tumor primario es periférico, la parálisis de cuerda vocal usualmente está relacionada con la presencia de enfermedad ganglionar mediastínica y debe clasificarse de esa forma.

5. Los grandes vasos que figuran en T4 son: aorta, vena cava superior, vena cava inferior, tronco de la arteria pulmonar, porciones intrapericárdicas de la arteria pulmonar derecha e izquierda, porciones intrapericárdicas de las venas pulmonares superior e inferior derechas e izquierdas. La invasión de las ramas más distales no se clasifica como T4.

6. La nomenclatura de tumor de Pancoast está relacionada con un complejo de síntomas o síndrome causados por un tumor localizado en el sulcus superior del pulmón que afecta a las ramas inferiores del plexo braquial y en algunos casos al ganglio estrellado. Algunos tumores del sulcus superior se localizan más anteriormente y causan pocos síntomas neurológicos, pero pueden afectar a los vasos subclavios. La extensión de esta enfermedad varía en estos tumores y deben ser clasificados dependiendo de las reglas ya establecidas. Si existe evidencia de invasión del cuerpo vertebral o del canal espinal, si los vasos subclavios están involucrados o hay una

afectación inequívoca de las ramas superiores del plexo branquial se clasifica como T4; en caso contrario, sería un T3.

7. La extensión directa al pericardio parietal es clasificada como T3 y si fuera al pericardio visceral, T4.

8. Un tumor extendiéndose a la costilla se clasifica como T3.

9. La clasificación de los otros nódulos tumorales adicionales en cáncer de pulmón depende de su apariencia histológica:

9.1. En muchas situaciones esos nódulos adicionales son metastásicos con histología idéntica a la del tumor primario. Si están limitados al lóbulo del tumor primario la clasificación es T3; cuando es ipsilateral en otro lóbulo, es T4, y si es contralateral, es M1a.

9.2. Los tumores múltiples pueden considerarse como sincrónicos primarios si son de diferente tipo histológico. Los tumores múltiples de similar histología solamente pueden considerarse tumores primarios sincrónicos si la opinión del patólogo está basada en la existencia de diferencias en la morfología, en la inmunohistoquímica o en estudios moleculares, o, en el caso de carcinomas escamosos, si están asociados con carcinoma *in situ*. Tales casos no deben de tener evidencia de metástasis ganglionares mediastínicas o de metástasis ganglionares con una vía común de drenaje. Estas circunstancias se encuentran más frecuentemente cuando se trata de carcinomas bronquioloalveolares o adenocarcinomas de subtipo mixto con un componente bronquioloalveolar. Los tumores múltiples primarios sincrónicos deben de estadificarse de forma separada. La categoría T más alta y la multiplicidad o el número de tumores deben registrarse con fórmulas ya reglamentadas.

10. La invasión de la grasa mediastínica se clasifica como T4. Sin embargo, si tal invasión está claramente limitada a la grasa del hilio, es apropiado clasificar esa situación como T2a ó T2b, dependiendo del tamaño, a no ser que otros signos dicten una categoría T más alta.

Clasificación N

1. Los ganglios regionales son los intratorácicos, escalénicos y supraclaviculares.
2. La Asociación Internacional para Estudio de Cáncer de Pulmón ha efectuado definiciones de las áreas ganglionares regionales (*). Se recomienda su utilización para describir la afectación Nc y Np de los cánceres de pulmón.
3. La extensión directa del tumor primario dentro de los ganglios se clasifica como metástasis ganglionar.

Clasificación M

1. Los focos tumorales en la pleura visceral o parietal ipsilateral que son discontinuos con el tumor original se clasifican como M1a.
2. Los nódulos o el derrame pleural o pericárdico son clasificados M1a.
3. La existencia de tumores discontinuos por fuera de la pleura parietal en la pared torácica o en el diafragma son clasificados como M1b.
4. En casos clasificados como M1b debido a metástasis a distancia es importante documentar todos los sitios con ese tipo de afectación.

ANEXO II. VARIABLES

	Variable	VARIABLE	DESCRIPCIÓN
1	CODIFILIA	Nº identificación correlativo	M6- XXX
2	cyfra	CUANTITATIVA.	No existe el valor 0, el valor mínimo no detectable es 0,01.
4	mtsacados	Cualitativa acerca de cuanto MTS hay	1= no tiene MTS. 2= no tiene cyfra y si cualquier otro marcador.3= tiene cyfra y cualquier otro marcador.
5	biscyfra	Cualitativa acerca de si hay o no MTS	1=no tiene medida 2=se midió
6	cea	CUANTITATIVA.	No existe el valor 0, el valor mínimo no detectable es 0,01.
7	biscea	Cualitativa acerca de si hay o no MTS	1=no tiene medida 2=se midió
8	scc	CUANTITATIVA.	No existe el valor 0, el valor mínimo no detectable es 0,01.
9	bisscc	Cualitativa acerca de si hay o no MTS	1=no tiene medida 2=se midió
10	tpa	CUANTITATIVA.	No existe el valor 0, el valor mínimo no detectable es 0,01.
11	bistpa	Cualitativa acerca de si hay o no MTS	1=no tiene medida 2=se midió
12	SUPERVIV2	Meses de vivo	cuantitativa meses
16	RESUMT_C	Variable T clínica TNM 1997	1=TX. 2=T0. 3=TIS. 4=T1. 5=T2. 6=T3. 7=T4.
17	RESUMM_C	Variable M clínica TNM 1997	1=MX. 2=M0.
18	EDAD	EDAD desde ncto a ttomia	CONTINUA U: años
19	SEXO	SEXO	CATEGÓRICA 1 VARÓN 2 MUJER
21	FUMADOR	fumador	CATEGÓRICA 0=no. 1=exfumador 3=si.
22	ESTCLIN	Estado clínico ECOG	1=0. 2=1, 2

26	TAMATUM_Q	Tamaño tumoral patológico cm	No rellena si el dato no es posible definirlo o no está recogido.
27	LATTUMPUL	LATERALIDAD	CATEGÓRICA 0=carina. 1=DERECHA. 2=IZQUIERDA.
28	TAMATUM_C	Tamaño tumoral clínico cm	no rellena si el dato no es posible definirlo o no está recogido.
29	AFEBRON_C	Nivel de afectación bronquial clínica	0=no relleno o no recogido. 1=no visible. 2=subsegmentario o segmentario. 3=lobar. 4=bronquio principal a mas de 2 cm. 5=bronquio principal a menos de 2 cm. 6=carina. 7=tráquea.
30	AFEBRON_Q	Nivel de afectación bronquial patológica	0=no relleno o no recogido. 1=no visible. 2=subsegmentario o segmentario. 3=lobar. 4=bronquio principal a mas de 2 cm. 5=bronquio principal a menos de 2 cm. 6=carina. 7=tráquea.
31	LOCATUM_C	Localización parenquimatosa del tumor en fase clínica	0=no relleno o no posible definirlo. 1=no visible. 2=tráquea. 3= carina 4= bronquio principal derecho. 5=bronquio principal izquierdo. 6=lóbulo superior. 7=lóbulo medio. 8=lóbulo inferior. 9=superior y medio. 10=superior e inferior. 11=inferior y medio 12=hiliar.
32	LOCATUM_Q	Localización parenquimatosa del tumor en fase patológica	0=no relleno o no posible definirlo. 1=no visible. 2=tráquea. 3= carina 4= bronquio principal derecho. 5=bronquio principal izquierdo. 6=lóbulo superior. 7=lóbulo medio. 8=lóbulo inferior. 9=superior y medio. 10=superior e inferior. 11=inferior y medio 12=hiliar.

33	RESUMT_Q	Variable T patológica TNM 1997	1=TX. 2=T0. 3=TIS. 4=T1. 5=T2. 6=T3. 7=T4.
34	RESUMN_Q	Variable N patológica TNM 1997	1=NX 2=N0 3=N1 4=N2 5=N3.
35	RESUMM_Q	Variable M patológica TNM 1997	1=MX. 2=M0.
37	CLASIFCIR	Clasificación de la cirugía.	5=toracotomía exploradora. 4= cirugía presuntamente completa. 2= cirugía completa estándar. 3= cirugía incompleta.
38	extirpa	Calificación calidad de la cirugía	1= resecciones completas estándar o presuntamente completas. 2= toracotomías exploradoras y resecciones incompletas.
39	cirugía	Resección de un pulmón o menos tejido	1=neumonectomías 2= lobectomías
41	FECHATERA	FECHA toracotomía	CONTINUA U: dd/mm/aaaa
42	FECHAMUER	FECHA muerte	CONTINUA U: dd/mm/aaaa
43	FEHAVIVO	FECHA último contacto	CONTINUA U: dd/mm/aaaa
44	ESTADOSUP	Estado vital	0= muerto postoperatorio. 1=vivo. 3=muerto. 4= perdido.
45	PESO	Pérdida de peso mayor del 10%.	1=NO. 2=SI.
46	RESUMN_C	Variable N clínica TNM 1997	1=NX. 2=N0. 3=N1. 4=N2. 5=N3.
47	RESN_CC	Variable N clínica certeza TNM 1997	1=NX. 2=N0. 3=N1. 4=N2. 5=N3.
48	RESN_QC	Variable N patológica certeza TNM 1997	1=NX. 2=N0. 3=N1. 4=N2. 5=N3.

49	RESECCIO	tipo de cirugía realizada	0= carinectomía/toracotomía exploradora 1=neumonectomía derecha. 2=neumonectomía izquierda 4=Bilobectomía superior y media o Bilobectomía media e inferior. 5=lobectomía superior derecha. 6=lobectomía media. 7=lobectomía inferior derecha. 8=lobectomía superior izquierda. 9=lobectomía inferior izquierda. 12=segmentectomía atípica o típica.
50	ESTIRPE_C	Tipo histológico clínico.	0=sin diagnóstico histológico antes de la toracotomía. 1=EPIDERMIOIDE. 2=ADENOCARCINOMA. 3=carcinoma de células grandes. 6=no especificada.
51	ESTIRPE_Q	Tipo histológico patológico.	0=sin tejido de muestra tras la cirugía. 1=EPIDERMIOIDE. 2=ADENOCARCINOMA. 3=carcinoma de células grandes. 6=no especificada.
52	ap	Tipo histológico de mayor certeza	1=EPIDERMIOIDE. 2=ADENOCARCINOMA. 3=carcinoma de células grandes.
53	MTODOS	CUALITATIVA Separa la muestra entre todos MTS sacados y no	1= biscyfra=2 y biscea=2 y bisscc=2 y bistpa=2. 2= biscyfra=1 o biscea=1 o bisscc=1 o bistpa=1.
54	M3	CUALITATIVA Separa la muestra entre si hay MTS sacados o no, sin conocer cyfra	1= biscea=2 y bisscc=2 y bistpa=2. 2 = biscea=1 o bisscc=1 o bistpa=1.
55	MT3	CUALITATIVA Separa la muestra entre si hay MTS sacados o no	1= biscyfra=2 y biscea=2 y bisscc=2 y bistpa=2. 2= biscyfra=1 y biscea=2 y bisscc=2 y bistpa=2. 3= biscyfra=1 o biscea=1 o bisscc=1 o bistpa=1.

130	cctnm	División de la muestra fase clínica según estadio clínico 2010	Categórica 0= IA IB 1= IIA, IIB, IIIA, IIIB
131	pptnm	División de la muestra fase patológica según estadio patológico 2010	Categórica 0= IA IB 1= IIA, IIB, IIIA, IIIB
132	ctnm	División de la muestra fase clínica según estadio clínico 2010	Categórica 0= IA IB 1= IIA, IIB, IIIA, IIIB
133	ptnm	División de la muestra fase patológica según estadio patológico 2010	Categórica 0= IA IB 1= IIA, IIB, IIIA, IIIB
134	cTxNxMx	TNM 2010 en fase clínica	1. T1a N0 M0 2. T1b N0 M0 3. T2a N0 M0 4. T2b N0 M0 5. T3 N0 M0 6. T4 N0 M0 7. T1a N1 M0 8. T1b N1 M0 9. T2a N1 M0 10. T2b N1 M0 11. T3 N1 M0 12. T4 N1 M0 13. T1a N2 M0 14. T1b N2 M0 15. T2a N2 M0 16. T2b N2 M0 17. T3 N2 M0 18. T4 N2 M0
135	pTxNxMx	TNM 2010 en fase patológica	

136	cT2010	Variable clínica T según TNM 2010	Categórica 1:T1a 2:T1b 3:T2a 4:T2b 5:T3 6:T4
137	cN2010	Variable clínica N según TNM 2010	Categórica 1:Nx 2:N0 3:N1 4:N2 5:N3
138	clinestadios2010	Variable clínica ESTADIOS según TNM 2010	Categórica 1:IA; 2:IB; 3:IIA; 4:IIB; 5:IIIA 6:IIIB
139	pT2010	Variable patológica T según TNM 2010	Categórica 1:T1a 2:T1b 3:T2a 4:T2b 5:T3 6:T4
140	pN2010	Variable patológica N según TNM 2010	Categórica 1:Nx 2:N0 3:N1 4:N2 5:N3
141	patolestadios2010	Variable patológica ESTADIOS según TNM 2010	Categórica 1:IA; 2:IB; 3:IIA; 4:IIB; 5:IIIA 6:IIIB
142	SUPERVIV2011	MESES SUPERVIVENCIA DE ULTIMO SEGUIMIENTO	
143	cM2010	Variable clínica M según TNM 2010	Categórica 1= Mx 2= M0 3=M1
144	pM2010	Variable patológica M según TNM 2010	Categórica 1= Mx 2= M0 3=M1
145	tesis4		
146	edad_a		EDAD
147	EstadoSup_a		ESTADOSUPERVIVENCIA
148	SuvFinal_a	MESES SUPERVIVENCIA DE ULTIMO SEGUIMIENTO	SUPERVIVENCIA VALIDADA